

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 3 月 21 日 (21.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/22587 A1(51) 国際特許分類: C07D 237/04, 401/04,
237/14, 401/06, 409/04, 491/052, 491/048, 401/14,
405/14, 403/14, 409/14, 417/04, 253/06, A61K 31/501,
31/50, 31/5025, 31/506, 31/53, 31/5377

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08058

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 17 日 (17.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-282636 2000 年 9 月 18 日 (18.09.2000) JP
特願2000-289412 2000 年 9 月 22 日 (22.09.2000) JP
特願2000-342614 2000 年 11 月 9 日 (09.11.2000) JP
0102822.4 2001 年 2 月 5 日 (05.02.2001) GB
0102824.0 2001 年 2 月 5 日 (05.02.2001) GB(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

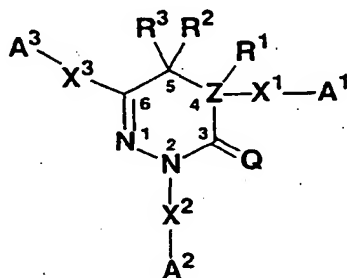
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長戸 哲 (NA-
GATO, Satoshi) [JP/JP]; 〒271-0076 千葉県松戸市岩
瀬36-2 Chiba (JP). 川野弘毅 (KAWANO, Koki) [JP/JP];
〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki
(JP). 伊藤康一 (ITO, Koichi) [JP/JP]; 〒270-1143 千葉
県我孫子市天王台1-20-1-205 Chiba (JP). 乗嶺吉彦
(NORIMINE, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-408 Ibaraki (JP). 上野貢嗣 (UENO,
Kohshi) [JP/JP]; 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡
668-49 Ibaraki (JP). 花田敬久 (HANADA, Takahisa)
[JP/JP]; 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-33-3 Ibaraki
(JP). 網野宏行 (AMINO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-0821
茨城県つくば市春日2-24-1-306 Ibaraki (JP). 大郷
真 (OGO, Makoto) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば
市松代5-2-36 Ibaraki (JP). 畠山伸二 (HATAKEYAMA,
Shinji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代
2-25-9-301 Ibaraki (JP). 上野正孝 (UENO, Masataka)
[JP/JP]; 〒302-0121 茨城県北相馬郡守谷町みずき
野7-20-6 Ibaraki (JP). グルーム アンソニー ジョン
(GROOM, Anthony John) [GB/GB]; SN1 2PX ウイ
ルトシャー スウィンドン コップス アベニュー 7
Wiltshire (GB). リバース リーアン (RIVERS, Leanne)
[GB/GB]; TN12 0SE ケント トンブリッジ ステープル
ハースト, スラニー ロード 22 Kent (GB). スミス テ
レンス (SMITH, Terence) [GB/GB]; CB1 2LE ケンブ
リッジ シャー ケンブリッジ ノーフォーク ストリ
ート, ジョールド スクール 4 Cambridgeshire (GB).(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) ; 〒
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビ
ル6階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PYRIDAZINONES AND TRIAZINONES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: ピリダジノンおよびトリアジノン化合物類ならびにそれらの医薬用途



(I)

that CR²-ZR¹ forms C=C; and R³ is hydrogen, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, or the like, or alternatively R³ may unite with any atom on the ring A¹ or A³ to form together with the atom an optionally substituted C₃₋₈ carbocycle or an optionally substituted 5- to 8-membered heterocycle.

[続葉有]

WO 02/22587 A1



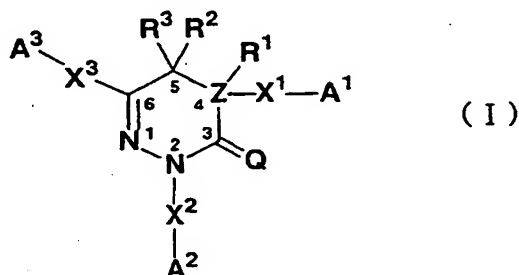
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れたAMPA受容体阻害作用および/またはカニン酸受容体阻害作用を示す新規化合物を提供する。すなわち、下記式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。



式中、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、QはO、SまたはNHを、ZはCまたはNを、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立に単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-SO_{0-2}-$ 、等を、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、を示すか、或いは、 CR^2-ZR^1 が $C=C$ を形成するように R^1 と R^2 どうし結合してもよく、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、等を示すか、或いは、 A^1 上または A^3 上のいずれかの原子と結合して当該原子とともにそれぞれ置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環または置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。

明細書

ピリダジノンおよびトリアジノン化合物類ならびにそれらの医薬用途

技術分野

本発明は、新規化合物、その塩・水和物、それらの製造方法およびそれらの医薬用途に関し、さらに詳しくは非NMDA受容体阻害剤、特にAMPA受容体阻害剤として有用なピリダジノンおよびトリアジノン系化合物類に関する。

従来技術

グルタミン酸やアスパラギン酸は、認識、記憶、運動、呼吸、心血管の調節、感覚などの神経機能に関与する重要なアミノ酸で、興奮性神経伝達物質ともよばれる。その生理活性の発現には、特異的受容体との相互作用が重要で、一般に、イオンチャンネル型とGタンパク質結合型の2つのタイプの受容体が知られている。前者はさらに、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(AMPA)受容体、カイニン酸受容体等に分類される。一方、興奮性神経伝達物質としてのアミノ酸は、中枢神経を異常に興奮させる等して、神経毒性を誘発することでも知られている。この毒性は、神経細胞死を伴うほど深刻で、各種神経疾患を引き起こすことが認められている。主な神経疾患としては、脳虚血、頭部外傷、脳脊髄損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞蹈病、AIDS性神経障害、てんかん、低酸素状態後に観察される神経変性、精神障害、運動機能障害、痛み、痙性、食物中の毒素による神経障害、各種神経変性疾患、各種精神性疾患、慢性疼痛、偏頭痛、癌性疼痛、糖尿病性神経障害に由来する疼痛等が知られている。これらは、発症のメカニズム等未解明な点が多く、治療に有効な医薬も未だ見出されていない重篤な疾患であるが、興奮性神経伝達物質の過剰放出/蓄積、受容体発現パターンの変化等と関係が深いと考えられている。例えば、卒中(Stroke)や脳虚血、頭部外傷、脊髄損傷において、脳脊髄液中や血漿中のグル

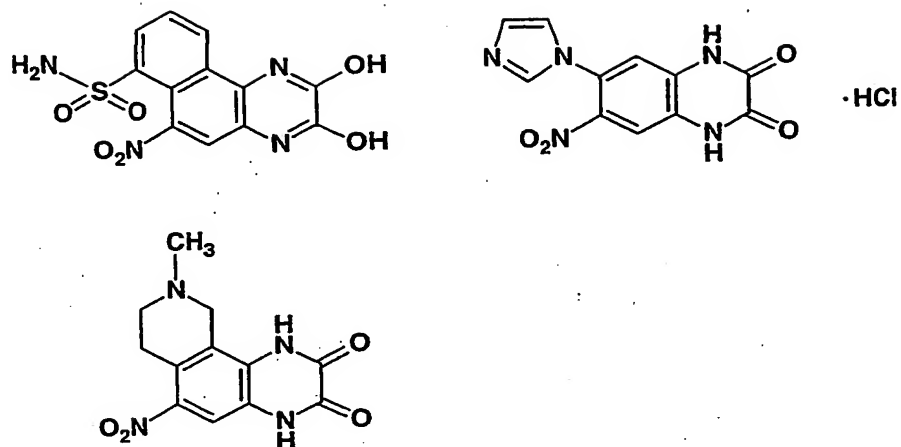
タミン酸濃度が上昇しているとの報告がある (Castillo, J., Dazalos, A. and Noya, M., *Lancet* 1997, 346: 79-83 など)。グルタミン酸、NMDA、AMPA、カイニン酸等を神経細胞に過剰に作用させると神経障害が起きるとの報告もある

(Meldrum, B., *Brain Res. Reviews*, 18, 293, 1993)。アルツハイマー病においては、 β -アミロイドタンパク質がグルタミン酸の神経毒性を高めるとの報告や、グルタミン酸の放出を亢進させるとの報告がある (Arias, C., Arrieta, I. and Tapia, R., *J. Neurosci. Res.*, 1995, 41: 561-566 など)。パーキンソン病においては、L-ドーパの水酸化物がAMPA受容体を活性化して (Cha, J.J., et.al., *Neurosci. Lett.* 1991, 132: 55-58) 神経毒性を高めるとの報告がある (Olney, J.W., et.al., 1990, 108: 269-272, Rosenberg, P.A., et.al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 4865-4869)。また、L-ドーパがフリーラジカルが産生を促し酸化ストレスの上昇を招くとの報告がある (Smith, T.S., et.al., *Neuroreport* 1994, 5: 1009-1011)。ハンチントン舞蹈病においては、グルタミン酸の放出を阻害する物質が症状の改善に効果的であるとの報告がある。ALSにおいては、その病理へのグルタミン酸の関与を示す多くの報告がある。AIDS患者が認識神経機能欠損症にかかる場合があるが、この神経疾患においてもグルタミン酸の関与が示唆されている。例えば、HIVウィルスのエンベロープにある糖タンパク質、gp120は、星状膠細胞によるグルタミン酸の取込みを抑制するが (Dreyer, E.B., *Eur. J. Neurosci.* 1995, 7: 2502-2507, Uhsijima, H., et.al., *Eur. J. Neurosci.* 1995, 7: 1353-1359)、グルタミン酸の放出を阻害する物質がgp120による神経変性を抑制するとの報告がある (Sindou, P., et.al., *J. Neurosci.* 1994, 126: 133-137, Muller, W.E.G., et.al., *Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol.* 1992, 226: 209-214, Lipton, S.A., *Neurology* 1992, 42: 1403-1405)。アレルギー性脳脊髄炎に関しては、同炎症が起きているマウスには、細胞外から取込んだグルタミン酸を分解する酵素が欠損しているとの報告がある (Hardin-Pouzet, H., *Glia* 1997, 20: 79-85)。オリーブ橋小脳変性症は、時にパーキンソン病を合併することがある疾患で、AMPA受容体を構成するサブユニット GluR2 の抗体が見出されており (Gahring, L.C., *Neurology* 1997, 48: 494-500)、オリーブ橋小脳変性症とAMPA受容体との関連が示唆されている。てん

かんに関連する報告として、AMPA受容体中に GluR2を構成できないマウスでは、AMPA受容体の Ca^{2+} 透過性が増大し、発作を起こして死に至り易いとの報告がある (Brusa, R., Science 1995, 270: 1677-1680)。その他に、NBQX (2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ[f]キノキサリン, Sheardown et al., Science, 247, 571, 1990) をはじめとするAMPA受容体阻害化合物が、抗不安および抗痙攣作用を有するとの報告や (J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 742, 1992, Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998, 60: 119-124)、排尿障害、薬物乱用や痛み等とAMPA受容体/カイニン酸受容体との関連についても報告がある (J. Pharmacol. Exp. Ther., 280, 894-904, 1997, Neuroscience Letters, 268: 127-130, 1999)。

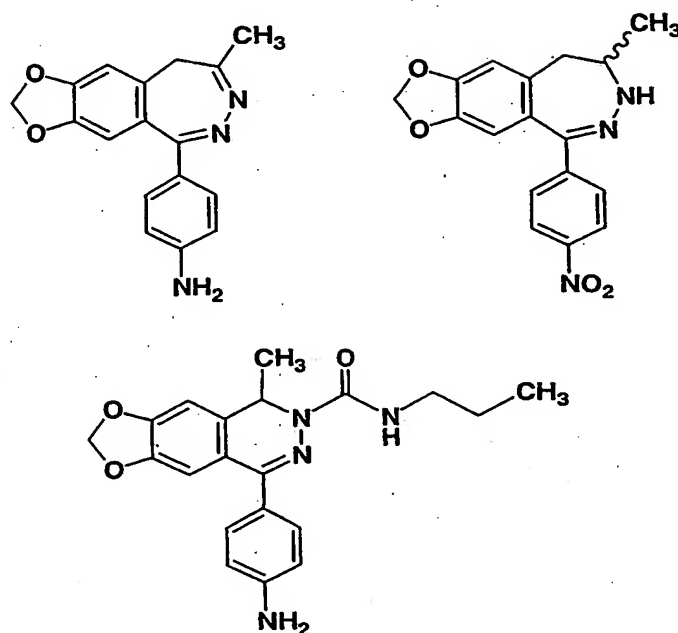
前記神経疾患の治療には、興奮性神経伝達物質受容体に対し拮抗作用を示す物質が有用であると期待することができる。現在、とりわけAMPA受容体やカイニン酸受容体をはじめとする非NMDA受容体に拮抗作用を有する物質の有用性が期待されている。例えば、WO 00/01376には、グルタミン酸とAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体との相互作用を阻害する物質が、各種脱髄性疾患 (例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎 (ギラン-バレー症候群、等)、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎 (デビック病)、パロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患、等；二次性脱髄性疾患としては例えばCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等) の治療に有用であるとの報告がある。AMPA受容体・カイニン酸受容体に阻害作用を有する化合物としては、例えば以下の化合物について報告がある。

(1) 式



で表わされる競合的AMPA受容体阻害化合物。

(2) 式

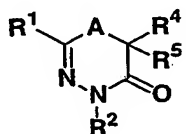


で表わされる非競合的AMPA受容体阻害化合物。

(3) その他、WO94/25469、WO96/10023およびUS5356902号公報等において、キノキサリンジオン骨格を有する競合的AMPA受容体阻害化合物に関する報告があり、また、WO95/01357、WO97/28135、WO97/28163、WO97/43276、WO97/34878、WO98/38173、EP802195およびDE19643037号公報等にお

いて、非競合的AMPA受容体阻害化合物に関する報告がある。

(3) その他、WO94/25469、WO96/10023、WO97/49701およびUS5356902等に、キノキサリンジオン骨格を有する競合的AMPA受容体阻害化合物に関する報告がある。WO95/01357、WO97/28135、WO97/28163、WO97/43276、WO97/34878、WO98/38173、EP802195およびDE19643037等に、非競合的AMPA受容体阻害化合物に関する報告がある。WO97/17970に、AMPA受容体応答に対する非競合的拮抗作用に基づくカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有するピリドチアジン誘導体に関する報告がある。WO00/27851には、NMDA作用増強およびAMPA阻害作用に基づく記憶増強作用を有する縮合ピリダジノン誘導体に関する報告がある。WO00/47567には、非NMDA受容体拮抗作用を有するヘテロジアジノン誘導体としての式



〔式中、AはO、SあるいはNR³（R³は水素あるいは低級アルキル基）を、R¹、R²はそれぞれ独立して置換されてもよい（ヘテロ）アリール基等を、R⁴、R⁵はそれぞれ独立して水素、水酸基、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、（ヘテロ）アリール基、等を示す。〕で表される化合物の報告がある。

一方、ピリダジノン化合物として、例えばWO99/10331、WO99/10332およびWO00/24719には、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤等としての式



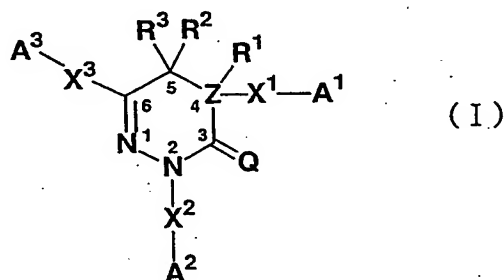
〔式中、XはO、S等を示す；Rはアリール基等を示す；R¹、R²およびR³のうち少なくとも1つは特定の基で置換されたフェニル基等を示し、残る2つはアリール基等を示す。〕で表わされる化合物、その塩、エステルまたはプロドラッグに関

する報告がある。また、WO 99/25697、99/44995およびWO 00/50408には、インターロイキン1 β 産生抑制剤としてのピリダジノン誘導体に関する報告がある。そして、WO 00/09488には、細胞接着阻害作用を有するピリダジノン誘導体に関する報告がある。さらに、WO 97/07104、EP 0860435、EP 0963978、WO 00/34249、US 6107250、特開平5-25164号公報、DE 4423934等にも農業用途としての除草活性や抗菌活性を有するピリダジノン誘導体に関する報告があるが、いずれにおいてもAMPA受容体/カイニン酸受容体との関連について記載がなく、全く知られていない。トリアジノン化合物に関しては従来から農業用途に関するいくつかの報告があるものの、AMPA受容体/カイニン酸受容体との関連について記載がなく全く知られていない。2, 4および6位に環状置換基を有するピリダジン-3-オン誘導体および1, 2, 4-トリアジン-3-オン誘導体とAMPA受容体/カイニン酸受容体との関連についても知られていない。

優れたAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物の提供が切望されている。本発明の目的は、興奮性神経伝達物質の神経毒性を抑制し、且つ、医薬としても優れた神経保護作用を発揮して、各種神経疾患の治療・予防・改善剤として有用なAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害化合物を探索し見出すことにある。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑み、精力的に研究を重ねた。その結果、式



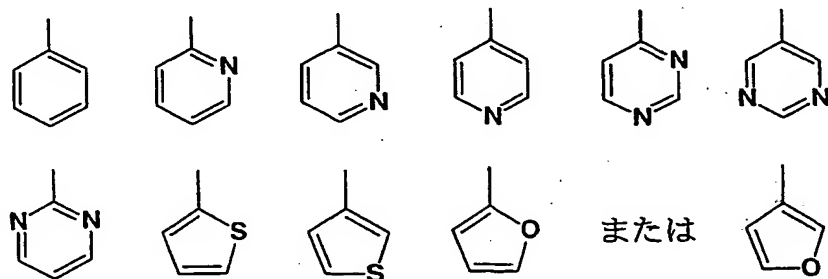
〔式中、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、 Q は O 、 S または NH を、 Z は C または N を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立に単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^4)$ $CO-$ 、 $-CON(R^5)-$ 、 $-N(R^6)CH_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-N(R^8)SO_{0-2}-$ 、 $-SO_{0-2}N(R^9)-$ 、 $-CH_2SO_{0-2}-$ 、 $-SO_{0-2}CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R^{10})CON(R^{11})-$ 、 $-N(R^{12})CS-N(R^{13})-$ または $-S_{0-2}-$ 〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立に水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。〕を、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示すか、或いは、 CR^2-ZR^1 が $C=C$ で表わされる炭素炭素二重結合を形成するように R^1 と R^2 どうし結合してもよく〔ただし、 Z が N のとき R^1 は不対電子対を示す。〕、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示すか、或いは、 A^1 上または A^2 上のいずれかの原子と結合して当該原子とともにそれぞれ置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環または置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい〔ただし、(1) Z が N で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、(2) Z が N で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o 、 p -ジメチルフェニル基で、 A^2 が o -メチルフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、または、(3) Z が N で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o -メチルフェニル基で、 A^2 が p -メトキシフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、 R^2 および R^3 のうち少なくとも1つは水素原子でない基を示す〕。ただし、前記定義においては、下記(1)乃至(20)の場合の化合物は除かれる。(1)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^1 が一

CH₂CH₂-で、A¹がp-クロロフェニル基で、A²がp-ブロモフェニル基で、
且つ、A³がフェニル基、p-トルイル基またはp-メトキシフェニル基である場
合、(2)部分構造Z R¹-C R²がC=Cで、R³が水素原子で、X²が-CH₂CH₂
CH₂-で、A²が[4-(m-クロロフェニル)]ピペラジニル基で、且つ、A¹お
よびA³がフェニル基である場合、(3)部分構造Z R¹-C R²がC=Cで、R³が水
素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹、A²およびA³がフェニル基であ
る場合、(4)部分構造Z R¹-C R²がC=Cで、R³が水素原子で、X¹、X²および
X³が単結合で、A¹およびA²がフェニル基で、且つ、A³がp-トルイル基または
p-メトキシフェニル基である場合、(5)部分構造Z R¹-C R²がC=Cで、R³が
水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A²およびA³がフェニル基で、且つ、
A¹がp-メトキシフェニル基、N-ピペラジニル基、N-ピペリジニル基または
N-モルフォリニル基である場合、(6)部分構造Z R¹-C R²がC=Cで、R³が水
素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹が2, 4, 6-トリメチルフェニル
基で、A²がフェニル基、且つ、A³が3, 4-ジクロロフェニル基である場合、(7)
ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、且
つ、A¹、A²およびA³がフェニル基である場合、(8)ZがCで、R¹、R²およびR³
が水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹およびA²がフェニル基で、
且つ、A³がp-トルイル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、
3-メトキシ-4-ヨードフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、9
-アントラセニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基または4-メチル-3
-ヨードフェニル基である場合、(9)ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、
X¹、X²およびX³が単結合で、A¹が3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-
イル基で、A²がフェニル基で、且つ、A³がフェニル基、p-ブロモフェニル基、
p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジク
ロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基または3-メチル-4-クロロフェ
ニル基である場合、(10)ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、X¹、X²お
よびX³が単結合で、A¹が2, 4-ジメチルフェニル基で、A²がフェニル基で、
且つ、A³がフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4

ージメチルフェニル基または4-メチル-3-ブロモフェニル基である場合、(11) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基または3, 4-ジクロロフェニル基である場合、(12) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^3 が3, 4-ジクロロフェニル基で、且つ、 A^2 が4-ニトロフェニル基または2, 4-ジニトロフェニル基である場合、(13) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 5-ジメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がp-ジフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基または3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、(14) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 がp-ブロモフェニル基で、且つ、 A^1 がp-トルイル基、p-エチルフェニル基またはp-イソプロピルフェニル基である場合、(15) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^1 および A^3 がp-メトキシフェニル基または3, 4-ジメチルフェニル基である場合、(16) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 がp-トルイル基で、 A^3 がフェニル基で、且つ、 A^3 がp-クロロフェニル基である場合、(17) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 および A^3 がフェニル基で、且つ、 A^2 が1-メチルピペリジン-4-イル基である場合、(18) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-ピリミジントリオン-5-イル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 が3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、(19) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 および A^3 が2, 4-ジメチルフェニル基で、且つ、 A^2 が2, 4-ジニトロフェニル基である場合、(20) ZがNで、 X^1 が-NHCO-で、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合。) で表わされる化合物 (以下、「化合物 (I)」と略称することがある。) もしくはその塩またはそれらの水和物の合成に初めて成

功し、該化合物・その塩・水和物を製造するための優れた方法を見出すとともに、更に予想外にも、前記化合物 (I) もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた AMPA 受容体および／またはカニン酸受容体拮抗作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(1) 前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(2) 前記 (1) において A^1 、 A^2 および／または A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基または 5 乃至 14 員非芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(3) 前記 (1) において A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(4) 前記 (1) において A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(5) 前記 (1) において A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい式

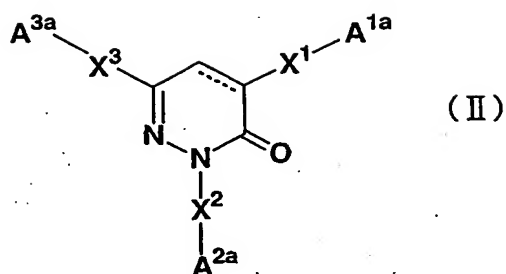


で表わされる基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(6) 前記 (1) において X^1 、 X^2 および X^3 がそれぞれ独立に (a) 単結合、(b) 下記置換基群 a より選

ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基もしくは C_{2-6} アルキニレン基、(c)-NH-、(d)-O-、(e)-N(R^4)CO-、(f)-CON(R^5)-、(g)-N(R^6)CH₂-、(h)-CH₂N(R^7)-、(i)-CH₂CO-、(j)-COCH₂-、(k)-N(R^8)SO₀₋₂-、(l)-SO₀₋₂N(R^9)-、(m)-CH₂SO₀₋₂-、(n)-SO₀₋₂CH₂-、(o)-CH₂O-、(p)-OCH₂-、(q)-N(R^{10})CON(R^{11})-、(r)-N(R^{12})CS-N(R^{13})-または(s)-S₀₋₂-[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ前記(1)記載の定義と同意義を示す。]で、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、下記置換基群bから選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物(置換基群aとは水酸基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群を示す。置換基群bとは(a)水酸基、(b)ハロゲン原子、(c)ニトリル基、(d)ニトロ基、(e)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、N- C_{1-6} アルキル-N- C_{2-6} アルケニルアミノ基、N- C_{1-6} アルキル-N- C_{2-6} アルキニルアミノ基、N- C_{2-6} アルケニル-N- C_{2-6} アルキニルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSoキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、N- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、N- C_{2-6} アルケニルカルバモイル基およびN- C_{1-6} アルキニルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基、(f) C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基および水酸基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基または C_{2-6} アルキニルオキシ基、(g)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDM

Sオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基および C_{1-6} アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基または C_{2-6} アルキニルチオ基、(h) C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基からなる群より選ばれる基で置換されたカルボニル基、(i) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルカルボニル基および C_{2-6} アルキニルカルボニル基からなる群より選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(j) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(k) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(l) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(m) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(n) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、(o) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、(p)ホルミル基、(q)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基、(r)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(s)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、(t)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、および、(u)チオール基からなる

群を示す)、(7)前記(1)において A^1 、 A^2 および/または A^3 の置換基がそれぞれ独立に水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基またはニトロ基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(8)前記(1)において Q が O である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(9)前記(1)において X^1 、 X^2 および X^3 がそれぞれ独立に単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(10)前記(1)において X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(11)前記(1)において R^1 、 R^2 および/または R^3 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(12) R^1 、 R^2 および/または R^3 が水素原子である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(13)前記(1)において R^1 と R^2 の結合により部分構造 ZR^1-CR^2 が式 $C=C$ で表される炭素炭素二重結合を形成している化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(14)前記(1)において、 R^3 が、 A^1 上のいずれかの原子と結合して当該原子および X^1 とともに環を形成している化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(15)前記(1)において、 R^3 が、 A^3 上のいずれかの原子と結合して当該原子および X^3 とともに環を形成している化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(16)前記(14)または(15)において、 R^3 が形成する環が、(1)置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環または(2)酸素原子を含有し且つ更に置換されていてもよい5乃至8員複素環である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(17)前記(14)乃至(16)において X^3 が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(18)前記(1)において A^1 、 A^2 および/または A^3 の置換基の結合位置が、それぞれ、 X^1 、 X^2 および X^3 と結合する A^1 、 A^2 および/または A^3 上の炭素原子の α 位である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(19)前記(1)において式



〔式中、 A^{1a} 、 A^{2a} および A^{3a} はそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記(1)記載の定義と同意義を、部分構造

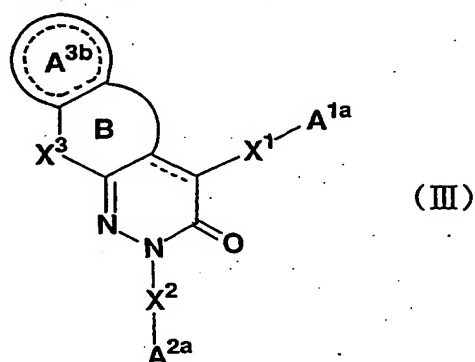
は単結合または二重結合を示す。ただし、前記定義において、下記(1)と(2)の場合の化合物は除かれる。(1)部分構造

が炭素炭素二重結合で、 R^3 が水素原子で、且つ、下記(1a)乃至(1f)の場合：(1a) X^1 が $-CH_2CH_2-$ で、 A^1 がp-クロロフェニル基で、 A^2 がp-ブロモフェニル基で、 A^3 がフェニル基、p-トルイル基またはp-メトキシフェニル基である場合、(1b) X^2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ で、 A^2 が[4-(m-クロロフェニル)]ピペラジニル基で、 A^1 および A^3 がフェニル基である場合、(1c) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、(1d) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 および A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がp-トルイル基もしくはp-メトキシフェニル基である場合、(1e) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^2 および A^3 がフェニル基で、且つ、 A^1 がp-メトキシフェニル基、N-ピペラジニル基、N-ピペリジニル基もしくはN-モルフォリニル基である場合、(1f) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 が3, 4-ジクロロフェニル基である場合、(2)部分構造

が単結合で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、且つ、下記(2a)乃至(2m)の場合：(2a) A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、(2b) A^1 および A^2 がフェニル基で、

A³がp-トルイル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、3-メトキシ-4-ヨードフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、9-アントラセニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基もしくは4-メチル-3-ヨードフェニル基である場合、(2c)A¹が3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル基で、A²がフェニル基で、A³がフェニル基、p-ブロモフェニル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基もしくは3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、(2d)A¹が2, 4-ジメチルフェニル基で、A²がフェニル基で、A³がフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基もしくは4-メチル-3-ブロモフェニル基である場合、(2e)A¹が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、A²がフェニル基で、A³がフェニル基もしくは3, 4-ジクロロフェニル基である場合、(2f)A¹が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、A²がフェニル基で、A³が3, 4-ジクロロフェニル基で、A²が4-ニトロフェニル基もしくは2, 4-ジニトロフェニル基である場合、(2g)A¹が2, 5-ジメチルフェニル基で、A²がフェニル基で、A³がp-ジフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基もしくは3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、(2h)A²がフェニル基で、A³がp-ブロモフェニル基で、A¹がp-トルイル基、p-エチルフェニル基もしくはp-イソプロピルフェニル基である場合、(2i)A²がフェニル基で、A¹およびA³がそれぞれ独立にp-メトキシフェニル基もしくは3, 4-ジメチルフェニル基である場合、(2j)A¹がp-トルイル基で、A²がフェニル基で、A³がp-クロロフェニル基である場合、(2k)A¹およびA³がフェニル基で、A²が1-メチルピペリジン-4-イル基である場合、(2l)A¹が2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -ピリミジン-5-イル基で、A²がフェニル基で、A³が3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、(2m)A¹およびA³が2, 4-ジメチルフェニル基で、A²が2, 4-ジニトロフェニル基である場合。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(20) 前記(19)においてA¹、A²およびA³がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリ

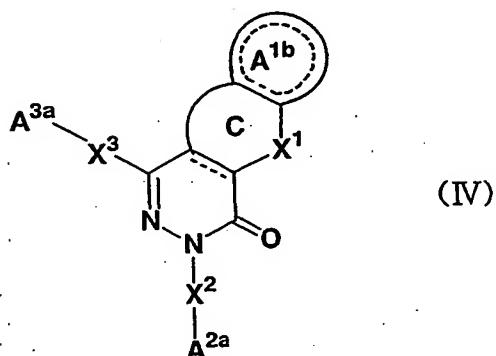
ル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(21) 前記(19)において X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(22) 前記(1)において式



〔式中、 A^{1a} 、 A^{2a} および部分構造

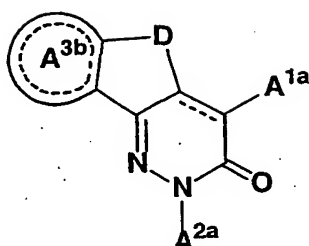
はそれぞれ前記(19)記載の定義と同意義を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記(1)記載の定義とそれぞれ同意義を、環 A^{3b} はそれぞれ置換されていてもよい C_{6-8} 芳香族炭化水素環または5乃至8員芳香族複素環を、環Bは(a)置換されていてもよい C_{5-9} シクロアルカンもしくは C_{5-9} シクロアルケンまたは(b)N、OおよびSからなる群より選ばれる複素原子を含有し、且つ更に、置換されていてもよい5乃至9員非芳香族複素環を示す。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(23) 前記(22)において A^{1a} 、 A^{2a} および A^{3b} がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキ

シニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(24) 前記(1)において式



〔式中、 A^{2a} 、 A^{3a} および部分構造

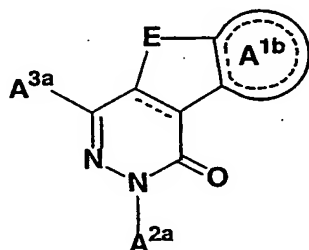
はそれぞれ前記(19)記載の定義と同意義を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記(1)記載の定義とそれぞれ同意義を、環 A^{1b} はそれぞれ置換されていてもよい C_{6-8} 芳香族炭化水素環または5乃至8員芳香族複素環を、環Cは(a)置換されていてもよい C_{5-9} シクロアルカンもしくは C_{5-9} シクロアルケンまたは(b)N、OおよびSからなる群より選ばれる複素原子を含有し、且つ更に置換されていてもよい5乃至9員非芳香族複素環を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(25) 前記(24)において A^{1b} 、 A^{2a} および A^{3a} がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(26) 前記(22)において式



(III)'

[式中、 A^{1a} 、 A^{2a} 、 A^{3b} および部分構造

はそれぞれ前記(22)記載の定義と同意義を、Dは $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{S}_{0-2}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ で表わされる基[式中、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換されてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換されてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。]を示し、更に、Dにおける置換可能な部位は置換されていてもよい。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(27)前記(24)において式

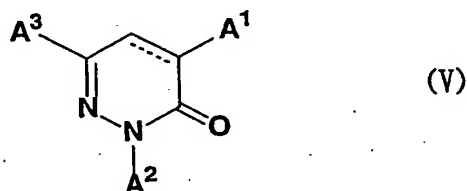


(IV)'

[式中、 A^{1b} 、 A^{2a} 、 A^{3a} および部分構造

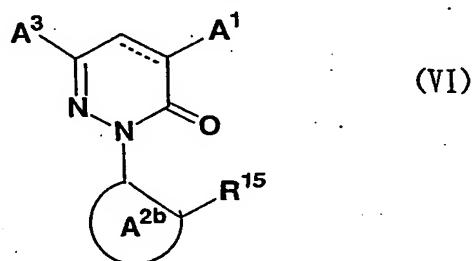
はそれぞれ前記(24)記載の定義と同意義を、Eは $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{S}_{0-2}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ [式中、 R^{14}

4は前記(26)記載の定義と同意義を示す。]を示し、更に、Eにおける置換可能な部位は置換されていてもよい。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(28)前記(1)において式



[式中、A¹、A²、A³および部分構造

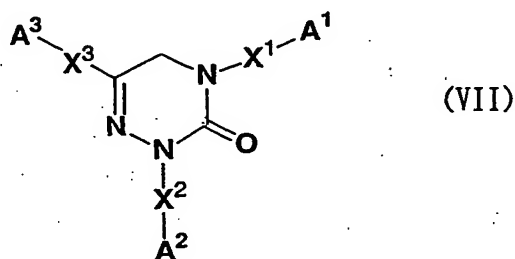
はそれぞれ前記定義と同意義を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(29)前記(1)において式



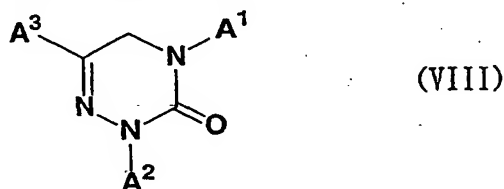
[式中、A¹、A³および部分構造

はそれぞれ前記定義に同意義を、環A²ᵇはそれぞれ更に置換されていてもよいC₆-₈芳香族炭化水素環または5乃至8員芳香族複素環を、R¹⁵は水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、C₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、C₁-₆アルキルアミノ基、ホルミル基、C₁-₆アルキルカルボニル基またはトリフルオロメチル基を示す。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(30)前記(29)においてA¹、A²ᵇおよびA³がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シ

クロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(31) 前記(1)において式

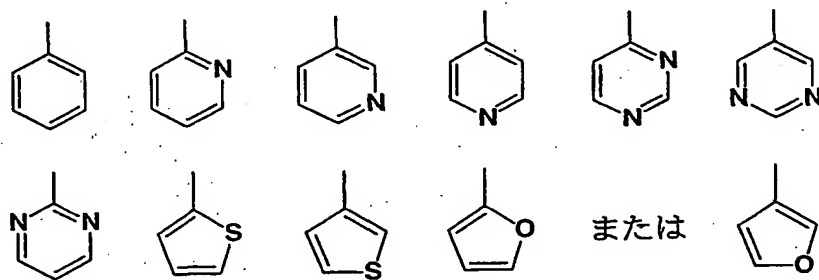


〔式中、A¹、A²、A³、X¹、X²およびX³はそれぞれ前記定義と同意義を示す。ただし、下記の(a)乃至(d)の場合の化合物は除かれる。(a)X¹が-NHCO-で、X²およびX³が単結合で、且つ、A¹、A²およびA³がフェニル基である場合、(b)X¹、X²およびX³が単結合で、且つ、A¹、A²およびA³がフェニル基である場合、(c)X¹、X²およびX³が単結合で、A¹がo, p-ジメチルフェニル基で、A²がo-メチルフェニル基で、且つ、A³がフェニル基である場合、(d)X¹、X²およびX³が単結合で、A¹がo-メチルフェニル基で、A²がp-メトキシフェニル基で、且つ、A³がフェニル基である場合。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(32) 前記(1)において式

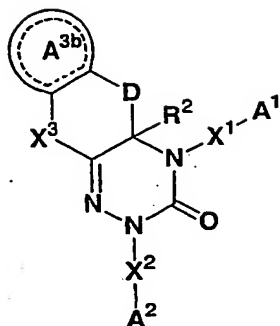


〔式中、A¹、A²およびA³はそれぞれ前記(1)記載の定義と同意義を示す。ただし、下記の(a)乃至(c)の場合の化合物は除かれる。(a)A¹、A²およびA³がフェニル基である場合、(b)A¹がo, p-ジメチルフェニル基で、A²がo-メチルフェニル基で、且つ、A³がフェニル基である場合、(c)A¹がo-メチルフェニル基で、A²がp-メトキシフェニル基で、且つ、A³がフェニル基である場合。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(33) 前記(32)においてA

¹、A²およびA³がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(34)前記(32)においてA¹、A²およびA³がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基を示す化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(35)前記(32)においてA¹、A²およびA³がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよい式

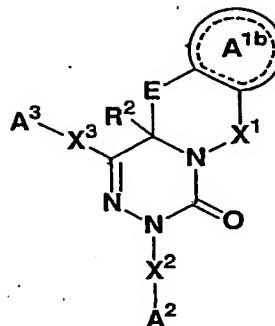


で表される基を示す化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(36)前記(32)においてA¹、A²およびA³がそれぞれ独立に、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、ホルミル基およびニトロ基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(37)前記(32)においてA¹、A²および/またはA³における置換基の結合部位が、それぞれトリアジノン環と直結するA¹、A²および/またはA³上の炭素原子のα位である化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(38)前記(1)において式



(IX)

または



(X)

〔式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^{1b} 、 A^{3b} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 D 、 E および R^2 はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(39)化合物が2-(2-プロモフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2,3,4,4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-ヨードフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3,4,4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、4-(4-メトキシベンジル)-6-フェニル-2-(2-トルイル)-3(2H)-ピリダジノン、2,6-ジフェニル-4-(a-ヒドロキシ-2-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピ

リダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(4-ホルホルノエチルアミノカルボニル)-6-フェニル-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジノ[4,5-b]ベンゾフラン-3-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ブロモ-6-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ヨードフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4,6-ジフェニル-2-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-シアノフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-メトキシフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-フェニル-2-(2-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-フルオロフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-

ル) - 4 - (4-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (3-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 4 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - [3 - (2-ピコリルオキシフェニル)] - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4 - (2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-ブロモ-6-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、4 - (2-ブロモフェニル) - 2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 9-フルオロ-4-フェニル-2, 3,

4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-9-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-9-フルオロ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-(2-ヨードフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-フェニル-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-クロロフェニル)-4-(4-モルホリノエチルアミノカルボニル)-6-フェニル-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ニトロフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(3-トルイル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(4-メタンサルホニルフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(4-ピフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)

-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-ナフチル) -4-(3-ピリジル) -6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) -4-(3-ピリジル) -6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(3, 4-ジクロロフェニル) -4-(3-ピリジル) -6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル) -4-フェニル-6-(2-ピリミジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-ピリジル) -4-(2-ピリジル) -6-(2-メトキシフェニル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(3-ホルミルフェニル) -4-(3-ピリジル) -6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(チオフェン-3-イル) -4-(3-ピリジル) -6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(3-ピリジル) -4-フェニル-6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(3-ピリジル) -4-フェニル-6-(2-ピリミジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-メトキシフェニル) -4-(3-ピリジル) -6-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、4-メチル-2, 4, 6-トリフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-ブromoフェニル) -4-メチル-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(3-ピリジン-1-オキシド) -4-フェニル-6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-5-イル) -4-フェニル-6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-3-イル) -4-フェニル-6-(2-ピリジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-5-イル) -4-フェニル-6-(2-ピリミジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-3-イル) -4-フェニル-6-(2-ピリミジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル) -4-フェニル-6-(2-ピラジル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル) -4-フェニル-6-(チアゾール-2-イル) -3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル) -4-メチル-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-ブromoフェニル) -4-(2-メトキシフェニル) -6-(2-ピリジル) -4,

5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -4-(2-ヒドロキシフェニル) -6-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル) -4-(2-メトキシフェニル) -6-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -4-フェニル-6-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -6-(2-メトキシフェニル) -4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -6-(2-ヒドロキシフェニル) -4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -6-(2-ジメチルアミノエトキシフェニル) -4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -6-(2-メトキシフェニル) -4-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル) -6-(2-ヒドロキシフェニル) -4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-プロモフェニル) -4-(2, 5-ジヒドロキシフェニル) -6-(2-ヒドロキシフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2, 5-ジヒドロキシフェニル) -6-(2-ヒドロキシフェニル) -2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル) -4-(2-ヒドロキシフェニル) -6-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル) -6-(2-メトキシフェニル) -4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2-シアノフェニル) -6-(2-メトキシフェニル) -2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル) -6-(2-メトキシフェニル) -4-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル) -4-フェニル-6-(2-ピリジル) -4, 5-ジヒドロ-

1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(チオフェン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2-ブロモフェニル)-2, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-6-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4, 5

-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-ピフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ホルミルフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-トルイル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-チオメトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-クロロピリジン-5-イル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-アミノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、および、2-(2-クロロフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オンから選ばれるいずれか1つである化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、(40) 前記(1)記載の式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分として含有してなる医薬組成物、(41) α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサ

ゾールプロピオン酸（以下、「AMPA」という。）受容体および／またはカイン酸受容体の阻害剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４２）AMPA受容体阻害剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４３）カイン酸受容体阻害剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４４）AMPA受容体またはカイン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４５）カイン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４６）急性神経変性疾患の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４７）脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害または低血糖による神経障害の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４８）慢性神経変性疾患の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（４９）アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（５０）てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害または食中毒の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（５１）感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（５２）感染性脳脊髄炎がHIV性脳脊髄炎である前記（５１）記載の医薬組成物、（５３）脱髄性疾患の治療剤または予防剤である前記（４０）記載の医薬組成物、（５４）脱髄性疾患が脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患である前記（５３）記載の医薬組成物、（５５）二次性脱髄性疾患がCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎である前記（５４）記載の医薬組成物、等に関する。

本発明にかかる化合物は、その薬理学上許容できる塩又はそれらの薬理学上許容

できる水和物であってもよい。

本発明にかかる医薬組成物は、薬理学上許容できる担体を含むことができる。

本発明は、上記式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患を治療または予防する方法を提供する。

本発明は、上記式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途を提供する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書における「急性神経変性疾患」としては、例えば脳血管障害急性期（例えばくも膜下出血、脳梗塞、等）、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、等があげられ、「慢性神経変性疾患」としては、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、等があげられ、「感染性脳脊髄炎」としては、例えばHIV性脳脊髄炎があげられ、「脱髄性疾患」としては、例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患、等があげられ、前記「二次性脱髄性疾患」としては、例えばCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等があげられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いず

れもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物(I)またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物(I)が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物(I)またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好適な原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、好適な基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-

プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、好適な基としてはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シク

ロオクチル基、等があげられる。また、「 C_{3-8} シクロアルカン」とは、前記「 C_{3-8} シクロアルキル基」に対応する環構造を意味し、好適な例も前記「 C_{3-8} シクロアルキル基」の例に対応する。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成された C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、好適な基としてはシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオク

タトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。「C₃₋₈シクロアルケン」とは、前記「C₃₋₈シクロアルケニル基」に対応する環構造を意味し、好適な例も前記「C₃₋₈シクロアルケニル基」の例に対応する。

本願明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における好適な例をあげると、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」および「アリール基」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における好適な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。また、「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環」とは、前記「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」に対応する環構造を意味し、好適な例も前記「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」の例に対応する。

本願明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」および「ヘテロアリール

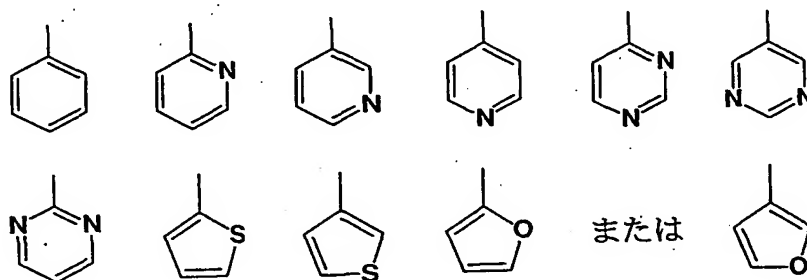
基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。また、「5乃至14員芳香族複素環」とは、前記「5乃至14員芳香族複素環式基」に対応する環構造を意味し、好適な例も前記「5乃至14員芳香族複素環式基」の例に対応する。

本願明細書における「C₅₋₈炭化水素環」とは、C₅₋₈シクロアルカン、C₅₋₈シクロアルケンおよびC₆₋₈芳香族炭化水素環から選ばれる環を意味する。好適な環は特に限定されず、前記定義において掲げたC₅₋₈シクロアルカン、C₅₋₈シクロアルケンおよびC₆₋₈芳香族炭化水素環の好適例のとおりである。

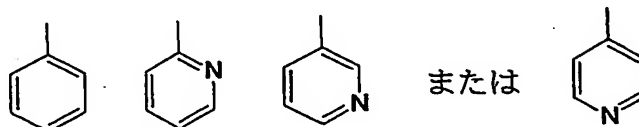
本願明細書における「5乃至8員複素環」とは、それぞれ5乃至8員の非芳香族複素環および芳香族複素環から選ばれる環を意味し、好適な環は特に限定されず、

前記定義において掲げたそれぞれ5乃至8員の芳香族複素環および芳香族複素環の好適例のとおりである。

本願明細書中、化合物(I)において A^1 、 A^2 および A^3 で示される基は、それぞれ独立に置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、各基はそれぞれ前記定義と同意義を有す。 A 、 A^1 、 A^2 および A^3 における好適な基は特に限定されないが、より好適な基をあげると、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルフォリニル基、等があげられ、更に好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基、等であり、最も好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式



で表わされる基、等である。

化合物(I)中、 A^1 、 A^2 および A^3 で示される基における「置換基」における好適な基としては、例えば水酸基、チオール基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、等の基や、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチオ基、アミノ基、置換されたカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、 C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、アラルキル基、ヘテロアリーラルアルキル基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリーラルアルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基、5乃至14員芳香族複素環基、等があげられる。

前記 A^1 、 A^2 および A^3 の「置換基」において、「ハロゲン原子」における好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等があげられ、より好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子があげられる。「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、等があげられ、「置換基を有していてもよい C_{2-}

「アルキニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等があげられる。また、「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 N, N -ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 N, N -ジ C_{2-6} アルケニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 N, N -ジ C_{2-6} アルキニルアミノ基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基（例えば、フェニル基、等）、5乃至14員芳香族複素環式基（例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、等）、アラールキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、TBDMSオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルキニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{2-6} アルケニルカルバモイル基、 C_{2-6} アルキニルカルバモイル基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基を有していてもよいメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、 sec -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 iso -ブトキシ基、 sec -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、 n -ペントキシ基、 iso -ペントキシ基、 sec -ペントキシ基、 $tert$ -ペントキシ基、 n -ヘキソキシ基、 iso -ヘキソキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基」における好適な例としては、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、

1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基、等があげられ、前記「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルオキシ基」における好適な例としては、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、等があげられる。また、「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、C₁₋₆アルキルアミノ基、アラキルオキシ基、水酸基、等から選ばれる1個以上の基があげられる。

「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルチオ基」および「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルチオ基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基およびニトロ基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基（例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、等）、C₂₋₆アルケニルチオ基（例えば、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基、等）、及び、C₂₋₆アルキニルチオ基（例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、等）があげられる。

「置換されたカルボニル基」における好適な例をあげると、式-CO-W〔式中のWの例としては、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、N-C₁₋₆アルキルアミノ基、N, N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、N-C₂₋₆アルケニルアミノ基、N, N-ジ(C₂₋₆アルケニル)アミノ基、N-C₂₋₆アルキニルアミノ基、N, N-ジ(C₂₋₆アルキニル)アミノ基、N-C₁₋₆アルキル-N-C₂₋₆アルケニルアミノ基、N-C₁₋₆アル

キル-N-C₂₋₆アルキニルアミノ基、N-C₂₋₆アルケニル-N-C₂₋₆アルキニルアミノ基、等があげられる。〕で表わされる基があげられる。

「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」の例としては、それぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₂₋₆アルケニルカルボニル基、C₂₋₆アルキニルカルボニル基、等から選ばれる1または2個の基があげられ、該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₂₋₆アルケニルカルボニル基およびC₂₋₆アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、等があげられる。前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、iso-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、iso-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、iso-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、1-メチルプロピルアミノ基、1,2-ジメチルプロピルアミノ基、2-エチルプロピルアミノ基、1-メチル-2-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1,1,2-トリメチルプロピルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1,1-ジメチルブチルアミノ基、2,2-ジメチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1,3-ジメチルブチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジ(n-プロピル)アミノ基、N,N-ジ(i-プロピル)アミノ基、N,N-ジ(n-ブチル)アミノ基、N,N-ジ(i-ブチル)アミノ基、N,N-ジ(tert-ブチル)アミノ基、N,N-ジ(n-ペンチル)アミノ基、N,N-ジ(i-ペンチル)アミノ基、N,N-ジ(ネオペンチル)アミノ基、N,N-ジ(n-ヘキシル)アミノ基、N,N-ジ(1-メチルプロピル)アミノ基、N,

N-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-(n-プロピル)アミノ基、N-メチル-N-(i-プロピル)アミノ基、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、(1-プロペニル)アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1-ブテン-1-イル)アミノ基、(1-ブテン-2-イル)アミノ基、(1-ブテン-3-イル)アミノ基、(2-ブテン-1-イル)アミノ基、(2-ブテン-2-イル)アミノ基、N, N-ジビニルアミノ基、N, N-ジアリルアミノ基、N, N-ジ(1-プロペニル)アミノ基、N, N-イソプロペニルアミノ基、N-ビニル-N-アリルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-(1-プロピニル)アミノ基、N, N-(2-プロピニル)アミノ基、N, N-ジブチニルアミノ基、N, N-ジペンチニルアミノ基、N, N-ジヘキシニルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、iso-プロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、iso-プロペニルスルホニルアミノ基、iso-ペンテニルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基、iso-プロピルカルボニルアミノ基、n-ブチルカルボニルアミノ基、tert-ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、iso-プロペニルカルボニルアミノ基、iso-ペンテニルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、等があげられる。

「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルフィニル基」および「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルフィニル基」におけるそれぞれ

の好適な例をあげると、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*s*o*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*i*s*o*-プロペニルスルホニル基、*i*s*o*-ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i*s*o*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*i*s*o*-プロペニルスルフィニル基、*i*s*o*-ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等があげられる。

「アラルキル基」および「ヘテロアリールアルキル基」における好適な例をあげると、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基、等が、前記「アラルキルオキシ基」における好適な例としては、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、等が、前記「ヘテロアリールアルキルオキシ基」における好適な例としては、ピリジルメチルオキシ基、ピラジニルメチルオキシ基、ピリミジニルメチルオキシ基、ピロリルメチルオキシ基、イミダゾリルメチルオキシ基、ピラゾリルメチルオキシ基、キノリルメチルオキシ基、イソキノリルメチルオキシ基、フルフリルオキシ基、チエニルメチルオキシ基、チアゾリルメチルオキシ基、等がそれぞれあげられる。

「置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」および「置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*s*o*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*s*o*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*s*o*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ

基、i s o-ペンチル基、s e c-ペンチル基、t e r t-ペンチル基、n-ヘキシル基、等)、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アラルキル基(例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、等)、等から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプタニル基、等)および C_{3-8} シクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、等)があげられる。

「置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」および「置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における「5乃至14員非芳香族複素環式基」、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」および「5乃至14員芳香族複素環式基」の好適な例は特に限定されないが、より好適な「5乃至14員非芳香族複素環式基」としてはピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、等が、より好適な「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基」としてはフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、等が、より好適な「5乃至14員芳香族複素環式基」としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、ジオキシニル基、等が、それぞれあげられる。また「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等)、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基(例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t e r t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、等)、 C_{1-6} アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、n-プロ

ポキシ基、i-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、i-ペントキシ基、sec-ペントキシ基、tert-ペントキシ基、n-ヘキソキシ基、等)、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基(例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基等)、アラルキル基(例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、等)等から選ばれる1個以上の基があげられる。また、置換基を有していてもよいアミノ基、環状アミノ基、アルコキシアミノ基も前記置換基として好適である。

化合物(I)において、QはO(酸素原子)、S(硫黄原子)またはNHを示す。最も好適なのはOである。

化合物(I)において、ZはC(炭素原子)またはN(窒素原子)を示す。

なお、化合物(I)においてZがNのとき、置換基としての R^1 は存在しない。この場合の R^1 はNの不対電子対(lone pair)を示す。

X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立に単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^4)CO-$ 、 $-CON(R^5)-$ 、 $-N(R^6)CH_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-N(R^8)SO_{0-2}-$ 、 $-SO_{0-2}N(R^9)-$ 、 $-CH_2SO_{0-2}-$ 、 $-SO_{0-2}CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R^{10})CON(R^{11})-$ 、 $-N(R^{12})CS-N(R^{13})-$ または $-SO_{0-2}-$ を示す。前記式中の R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立に水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示し、好適な「 C_{1-6} アルキル基」としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基が、「 C_{1-6} アルコキシ基」としてはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、tert-ブチルオキシ基等があげられる。

なお、式中の $-SO_{0-2}-$ とは、結合鎖としてのSが0、1または2個のOを有することを意味し、具体的に表記すると、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である。

る。

前記「 C_{1-6} アルキレン基」、「 C_{2-6} アルケニレン基」および「 C_{2-6} アルキニレン基」とは、それぞれ前記「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」および「 C_{2-6} アルキニル基」に対応する結合鎖を示し、好適な例としては $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv C-$ 、等があげられ、より好適な例としては $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv C-$ 、等である。「置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基」、「置換されていてもよい C_{2-3} アルケニレン基」および「置換されていてもよい C_{2-3} アルキニレン基」における当該「置換基」の好適な例としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等）、水酸基、ニトリル基、ニトロ基等があげられる。「置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基」、「置換されていてもよい C_{2-3} アルケニレン基」および「置換されていてもよい C_{2-3} アルキニレン基」における好適な基としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH(CN)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH(OH)-$ 、 $-CH=CHCH(CN)-$ 、 $-CH(OH)CH=CH-$ 、 $-CH(CN)CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、等があげられる。

X^1 、 X^2 および X^3 における好適な基としては、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH(CN)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH(OH)-$ 、 $-CH=CHCH(CN)-$ 、 $-CH(OH)CH=CH-$ 、 $-CH(CN)CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-NHCONH-$ があげられる。より好適な基は、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH(CN)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH(OH)-$ 、 $-CH=CHCH(CN)-$ 、 $-CH(OH)CH=CH-$ 、 $-CH(CN)CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-NHCONH-$ があげられる。

N) CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ で、更に好適な基としては単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ で、もっとも好適な基は単結合である。

化合物(I)中、 R^1 および R^2 は、(1)ZがCのとき、それぞれ独立に水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示すか、或いは、部分構造 $\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)$ が炭素炭素二重結合、つまり $\text{C}=\text{C}$ で表される構造を形成するように R^1 と R^2 どうし結合してもよい。また、(2)ZがNのとき、 R^1 は不対電子対(lone pair)を、 R^2 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示す。

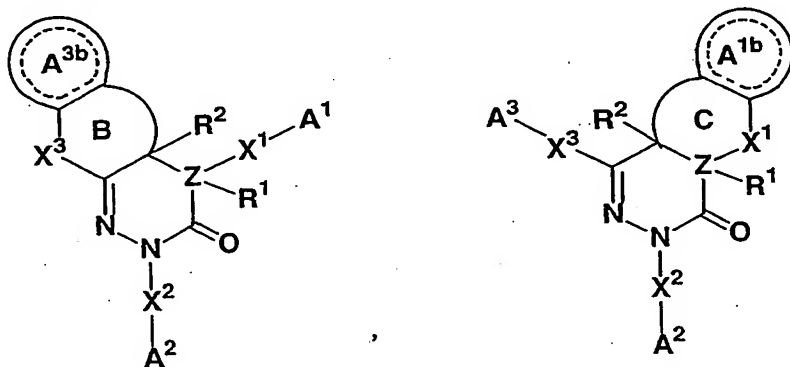
前記「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」および「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」における「置換されていてもよい」とは、例えば水酸基、チオール基、ニトリル基、ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ C_{2-6} アルケニル-アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ C_{2-6} アルキニル-アミノ基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素基(例えばフェニル基等)、5ないし14員芳香族複素環基(例えばチエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基等)、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、TBDMSオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルキニルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルバモイル基、 C_{2-6} アルケニルカルバモイル基、 C_{2-6} アルキニルカルバモイル基等から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよいことを意味し、より好適には水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基等の置換基である。「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」および「 C_{2-6} アルキニル基」とは、それぞれ前記定義と同意義を示す。

化合物(I)において、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示すか、或いは、 A^1 上または A^3 上のいずれかの原子と結合して当該原子とともにそれぞれ置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環または置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい。ただし、 Z が N で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、 Z が N で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o 、 p -ジメチルフェニル基で、 A^2 が o -メチルフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、または、 Z が N で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o -メチルフェニル基で、 A^2 が p -メトキシフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、 R^2 および R^3 のうち少なくとも1つは水素原子でない基を示す。

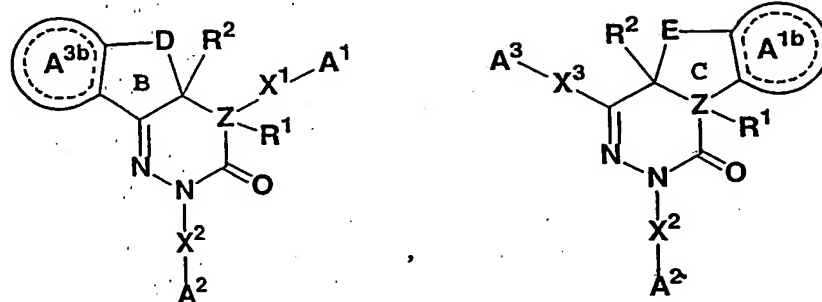
「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」および「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」の意義は、 R^1 および R^2 における同用語に関する意義にそれぞれ同じである。また、「置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環」および「置換されていてもよい5乃至8員複素環」における「 C_{5-8} 炭化水素環」および「5乃至8員複素環」の意義は、前記定義のとおりで、「 C_{5-8} 炭化水素環」および「5乃至8員複素環」の置換基の意義は、 A^1 、 A^2 および A^3 の置換基の意義に同じである。

R^3 が「 A^1 上または A^3 上のいずれかの原子と結合して当該原子とともに」形成するそれぞれ置換されていてもよい「 C_{5-8} 炭化水素環」または「5乃至8員複素環」において、好適な態様は式



〔式中の各記号の意義はそれぞれ前記定義に同じである。〕で表わされる化合物中

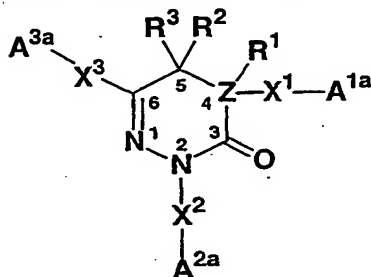
の環BまたはCである。より好適な態様は式



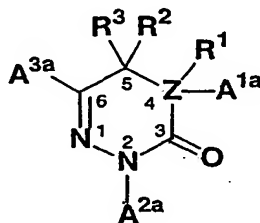
〔式中、DおよびEはそれぞれ $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_{0-2}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ 〔式中、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換されてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換されてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕を示し、更に、DまたはEにおける置換可能な部位は置換されていてもよい。その他の記号の意義はそれぞれ前記定義に同じである。〕で表される化合物中の環BまたはCである。更に好適な態様は、DまたはEが $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ の場合であり、最も好適な態様は、DまたはEが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ 、〔 R^{14} は前記定義のとおりである。〕の場合である。

化合物(I)において、 R^3 が A^1 上または A^3 上のいずれかの原子と結合して当該原子とともに環を形成する場合、当該環は更に1個以上の置換基を有していてもよい。かかる置換基における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、それぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルケニルオキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルケニルチオ基、アミノ基、等があげられる。

本発明にかかる化合物（I）の態様は特に限定されず、当業者であれば容易に式中の各基を任意に組み合わせることができるが、好適な態様をあげると、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物であり、より好適な態様は、更にQがOである化合物、即ち、式



〔式中、環 A^{1a} 、 A^{2a} および A^{3a} はそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、 X^1 、 X^2 、 X^3 、Z、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物である。更に好適な態様は、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基で、QがOで、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である式



で表わされる化合物である。

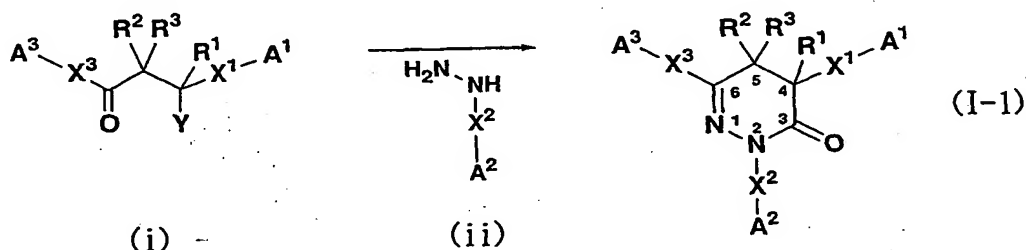
本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン

酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等)、アミノ酸塩(例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)、四級アミン塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム塩、カルシウム塩等)等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、等である。

本発明にかかる化合物（I）は公知の方法やそれに準じた方法に従って製造可能である。代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の代表的製造法、参考例および実施例において記載する「室温」とは、0乃至40℃付近をいう。

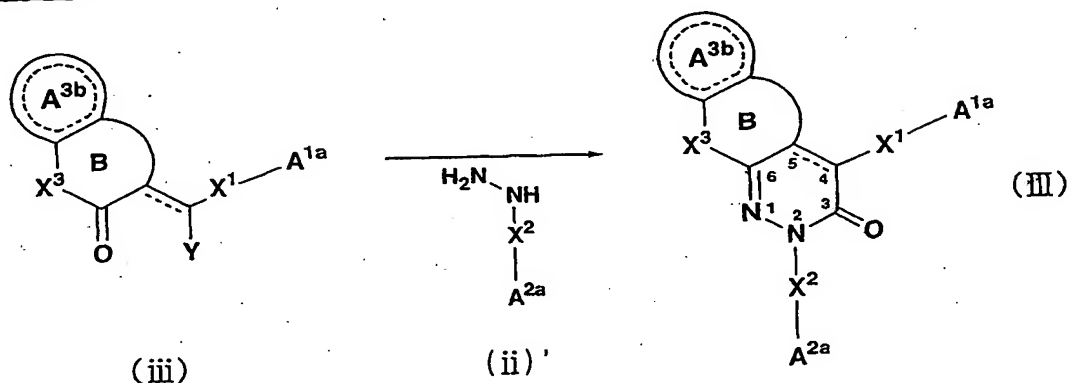
本発明にかかる前記式 (I) で表される化合物において、Z が炭素原子である下記式 (I-1) または (III) で表わされる化合物は、式

製造法 1-a



または式

製造法 1-b

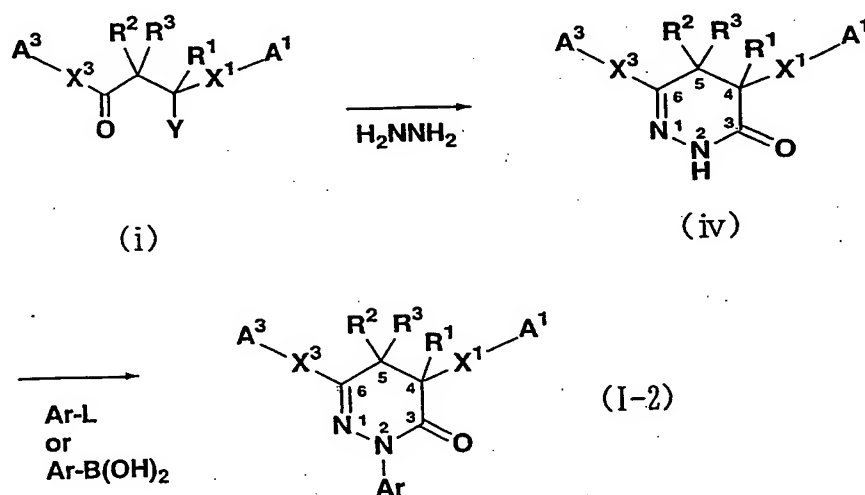


[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^{1a} 、 A^{2a} 、 A^{3b} およびBならびに R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義に同意義を示し、Yはカルボン酸またはエステル基を

示す。)で示すように、ケトカルボン酸誘導体またはケトカルボン酸エステル誘導体である(i)または(iii)と置換ヒドラジン誘導体(ii)または(ii)'の縮合反応により製造することができる。本反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒存在下で行うことが好ましく、かかる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、トルエン、キシレン、酢酸等である。使用する置換ヒドラジン誘導体は、出発原料、使用する溶媒、反応温度等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には安定性・入手性の観点から塩酸塩が好ましい。反応温度は、使用する原料、溶媒等により異なり特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは50ないし120℃である。また、本反応では、添加物としてパラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸触媒を加えると、反応時間短縮、収率向上等、良好な結果を得ることができる。

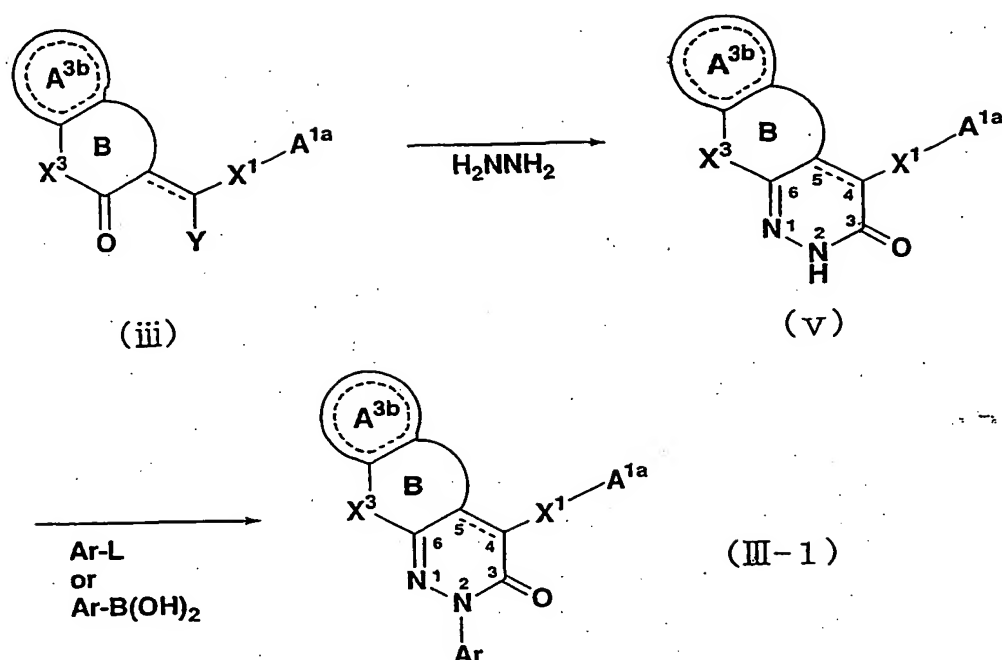
本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物において、ZがCで、X²が単結合で、且つ、A²が置換されていてもよい芳香環または置換されていてもよい複素環である化合物(下記式(I-2)または(III-1))は、式

製造法2-a



または式

製造法 2 - b



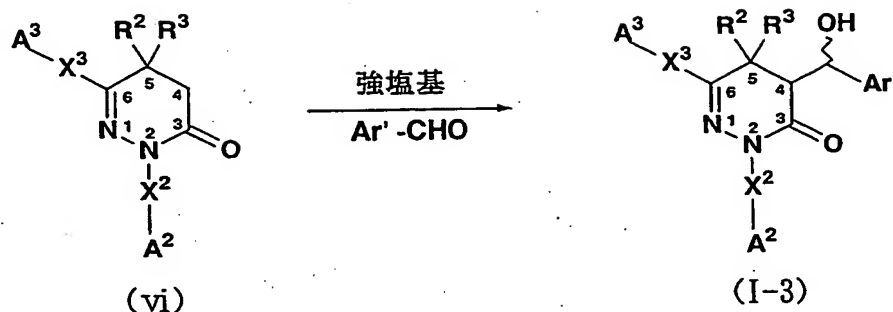
〔式中、 X^1 、 X^3 、 A^1 、 A^3 、 A^{1a} 、 A^{3b} およびBならびに R^1 、 R^2 および R^3 は前記定義に同意義を示し、Yはカルボン酸またはエステル基を示し、Arはそれぞれ置換されてもよい芳香族炭化水素環または芳香族複素環を示し、Lは臭素原子またはヨウ素原子を示す。〕で示すように、ケトカルボン酸誘導体またはケトカルボン酸エステル誘導体である(i)または(iii)とヒドラジンの縮合反応から合成されるピリダジノン類縁体(iv)または(v)の2位に置換基を導入することにより製造することもできる。本反応において行う縮合反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒存在下で行うことが好ましく、当該溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、トルエン、キシレン等である。使用するヒドラジンにおける好ましい例としては、無水ヒドラジン、ヒドラジン水和物、ヒドラジン塩酸塩等があげられるが、使用溶媒等により異なり特に限定されない。また、反応温度は、出発原料、使用溶媒等により異なり特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下であり、好ましくは40ないし120℃である。

ピリダジノン類縁体(iv)または(v)の2位置換基を導入する方法として、まずは、

アリール基を導入する方法の一つとしてハロゲンアリール誘導体（前記式中の式 $Ar-L$ ）とのウルマン反応があげられる。反応条件は特に限定されないが、代表的な条件として、銅、臭化銅、ヨウ化銅等の存在下で、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基を加え、溶媒中で攪拌する条件が好ましい。前記ウルマン反応において使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、アミルアルコール等である。反応温度は、使用する出発原料、使用溶媒等により異なり特に限定されないが、好ましくは加熱還流下である。かかる温度下において、反応は短時間で終了し、より良好な結果が得られる。

ピリダジノン類縁体(iv)または(v)の2位置換基を導入するための別法の一つとして、ピリダジノン類縁体(iv)または(v)とアリールボロン酸誘導体（前記式中の式 $Ar-B(OH)_2$ ）を塩基の存在下銅化合物を用いてカップリングさせる方法があげられる。使用するアリールボロン酸誘導体としては、例えば置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体や置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体が好ましい。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。また、利用する銅化合物としては、例えば酢酸銅、ジメチルヒドロキソビス〔(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等が好ましい。本カップリング反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、当該溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等である。さらに、本反応は酸素雰囲気下または空気気流中にて行くと、反応時間の短縮、収率の向上等より良好な結果が得られる。

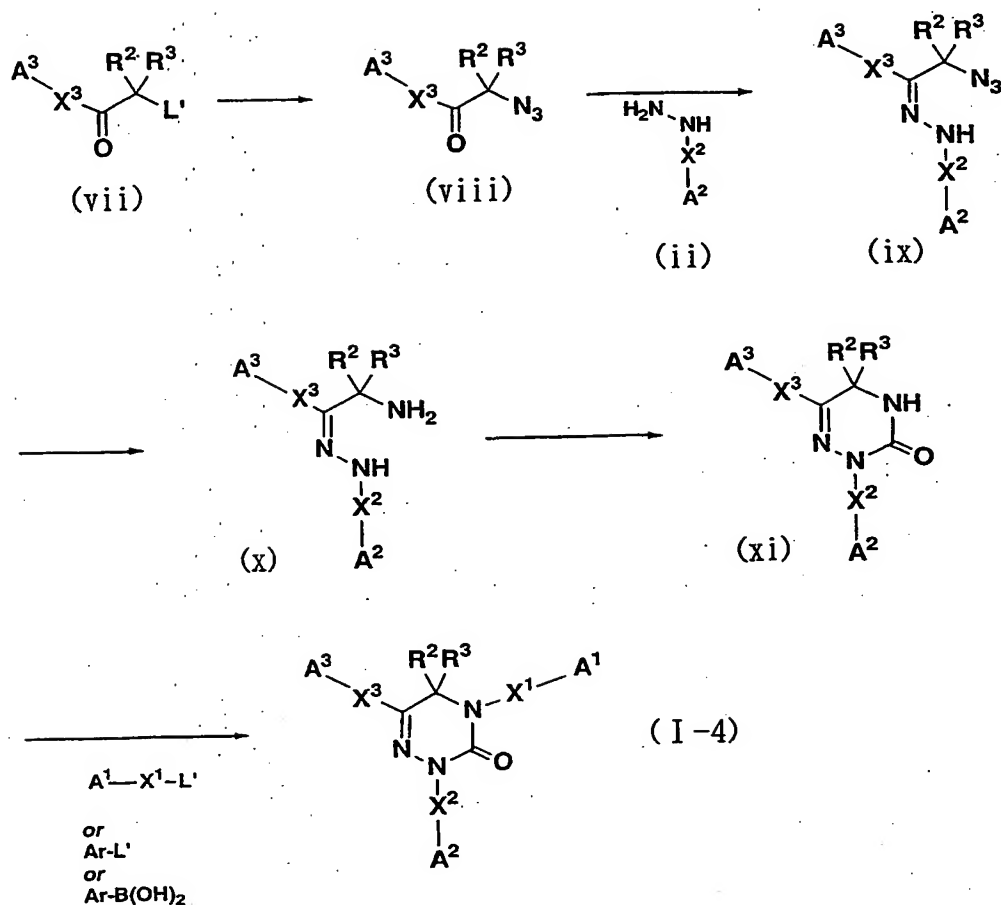
製造法 3



式中、 X^2 、 X^3 、 A^2 、 A^3 、 R^2 および R^3 は前記定義に同意義を示し、 Ar' は置換されてもよい芳香環または置換されてもよい複素環を示す。本発明にかかる前記式(I-3)で表わされる化合物は、式(vi)の如きピリダジノン類縁体のピリダジノン環4位に置換基を導入することにより製造することができる。かかる置換基導入の方法としては、例えば、(vi)に強塩基を作用させて4位にアニオンを発生させ、アリアルアルデヒドと反応させる方法が好ましい方法の一つにあげられる。使用する強塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等である。本反応は、操作性・攪拌性・温度コントロールの観点から溶媒存在下で行うことが好ましく、かかる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等である。反応温度は、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されないが、通常は0℃以下で、好ましくは-78℃以下であり、かかる温度条件下において著しい収率向上がみられる。

本発明にかかる前記式(I)で表される化合物において、ZがNである下記式(I-4)で表わされる化合物は、式

製造法 4



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^2 および R^3 は前記定義に同意義を示し、 L' は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示し、 Ar は置換されてもよい芳香環または置換されてもよい複素環を示す。本発明にかかる前記式(I-4)で表される化合物は、 α -ハロケトン誘導体(vii)を α -アジ化ケトン誘導体(viii)に変換後、(viii)とヒドラジン誘導体(ii)との縮合反応により合成される α -アジ化ヒドラジド誘導体(ix)をさらに還元して、 α -アミノヒドラジド誘導体(x)へと導き、トリアジノン環を構築した後(xi)、5位置換基を導入することにより製造することができる。

(viii)の製造におけるアジ化反応は使用するアジ化反応剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、

好適にはアジ化ナトリウム、アジ化リチウム等である。アジ化反応は操作性・撹拌性・安全性の観点から溶媒存在下で行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン等である。反応温度は、使用する試薬、溶媒等により異なるが、安全性の観点から通常室温以下であり、好適には氷冷条件下である。

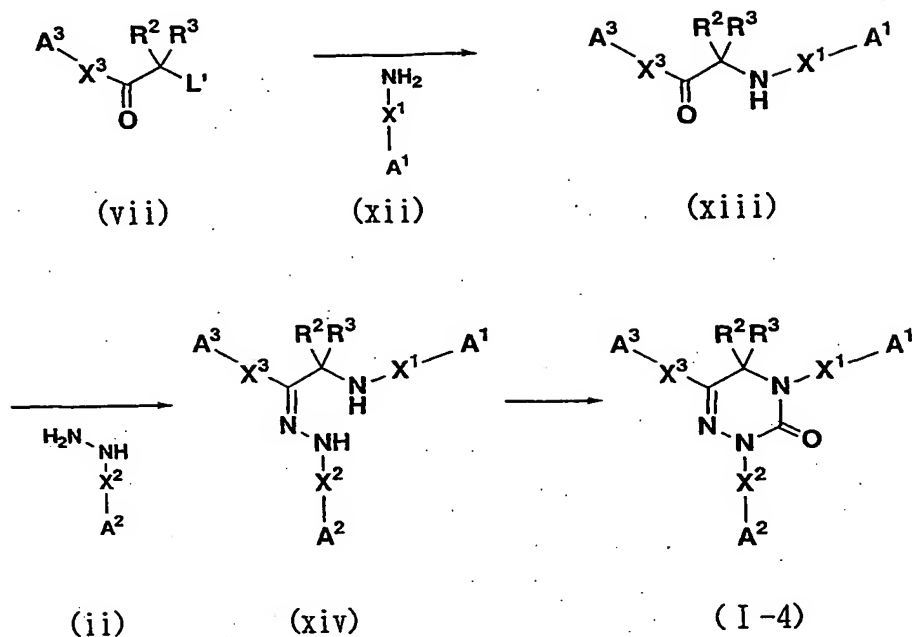
(ix)の製造において使用するヒドラジン誘導体(ii)は塩であっても良く、反応を阻害しない限り特に限定されないが、安定性・入手性の観点からは例えば塩酸塩が好ましい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、トルエン、クロロホルム等である。反応温度は使用する試薬、溶媒等により異なるが、通常は室温ないし加熱還流下で行う。また、本反応には、添加物としてパラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸触媒を加えると、反応時間の短縮、収率の向上等、良好な結果を得ることができる。

(x)を製造するためのアジド基の還元条件は、緩和な条件であれば特に限定されないが、好適にはトリフェニルホスフィンを使用する還元法である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン等である。反応温度は使用する試薬、溶媒等により異なるが、通常、室温ないし加熱還流であり、好ましくは60℃から120℃である。

(xi)の製造におけるトリアジノンリング環化の好適な反応条件としては、(x)をトリホスゲンの如きカルボニル化試薬や1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチル等のカルボニル化試薬とトリエチアミンの如き塩基の存在下にて反応させる方法があげられ、より好ましくはトリホスゲンを用いる反応である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、アセトニトリル等である。反応温度は、使用する試薬、溶媒等により異なるが、通常、氷冷ないし加熱還流にて行う。

本発明にかかる化合物 (I-4) を製造するための最終工程である「トリアジノン誘導体(xi)への5位置換基導入工程」において、アリール基を導入する代表的方法をあげると、例えば、ハロゲンアリール誘導体とのウルマン反応があげられる。反応条件は特に限定されないが、例えば、銅、臭化銅、ヨウ化銅等の存在下にて、系中に炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基を加え、溶媒の存在下で攪拌する方法があげられる。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、アミルアルコール等である。反応温度は使用する試薬、溶媒等により異なるが、通常、加熱還流下に行うことにより、短時間で反応が終了する。また、トリアジノン誘導体(xi)への5位置換基導入法の別法として、(xi)とアリールボロン酸誘導体(前記式中の式 $Ar-B(OH)_2$)を、塩基の存在下、銅化合物を用いたカップリング反応に供する方法も可能である。使用するアリールボロン酸誘導体の好適な例としては、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体があげられる。使用する塩基は、用いる他の試薬、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物の好ましい例としては、酢酸銅、ジ-メュー-ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげられる。本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等である。また、本反応は、酸素雰囲気下もしくは空気気流中に行うと、反応時間の短縮、収率の向上等、良好な結果が得られる。水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等の塩基を添加すると、更に収率を向上させることもできる。

製造法 5



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^2 、 R^3 および L' は前記定義に同意義を示す。本発明にかかる前記式 (I-4) で表される化合物は、前記式で示される製造法 5 によっても製造することができる。

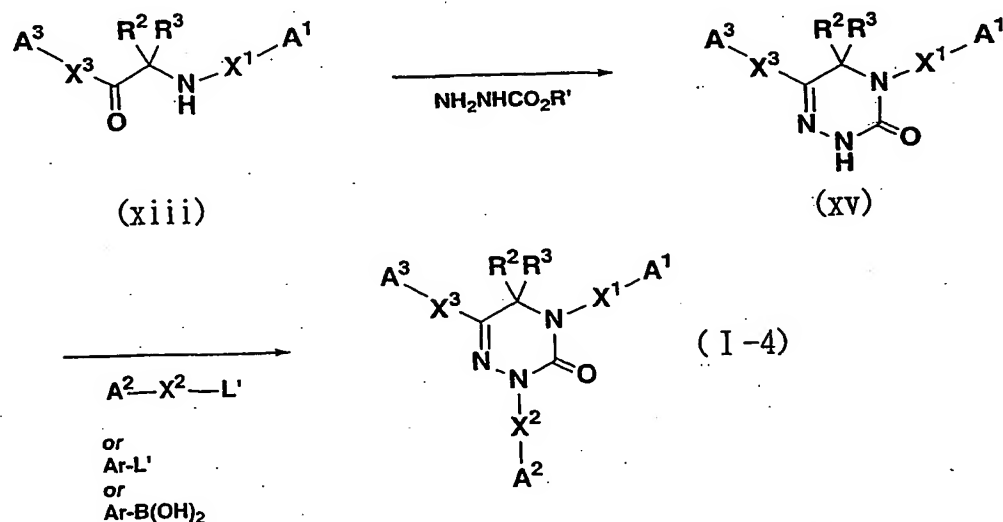
即ち、まず、中間体である α -アミノケトン誘導体(xiii)は、 α -ハロケトン誘導体(vii)とアミン誘導体(xii)の縮合反応により製造する。本工程は、トリエチルアミンの如き有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基または過剰量のアミン誘導体(xii)存在下にて、操作性・攪拌性の観点から溶媒中で行うことが好ましい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等である。さらに、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等の添加により、反応時間の短縮および収率の向上等、良好な結果を得ることができる。

α -アミノヒドラジド誘導体(xiv)は、前記 α -アミノケトン誘導体(xiii)とヒドラジン誘導体(ii)との縮合反応により製造する。使用する置換ヒドラジン誘導体は塩であっても良く、反応を阻害しない限り特に限定されないが、安定性・入手性の観点から選べば塩酸塩が好ましい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、ま

た反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、トルエン、クロロホルム等である。反応温度は、使用する試薬、溶媒、触媒等の種類によって異なるが、通常、室温ないし加熱還流下で行う。また、添加物としてパラ-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の酸触媒を加えると、反応時間の短縮や収率の向上等、良好な結果が得られる。

本発明化合物 (I-4) を製造するための最終工程〔中間体(xiv)から (I-4) への工程〕である「トリアジノンリング環化」において、好適な反応条件は、(xiv)を、トリホスゲンの如きカルボニル化試薬や1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ジエチル等のカルボニル化試薬とトリエチアミンの如き塩基の存在下にて反応させる条件があげられる。より好ましくはトリホスゲンを用いる反応である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、アセトニトリル等である。反応温度は、使用する試薬、溶媒等により異なるが、通常、氷冷ないし加熱還流にて行う。

製造法 6



式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^2 、 R^3 、 L' および Ar は前記定義に同意義を示し、 R' は C_{1-6} アルキルまたはベンジル基を示す。

本発明にかかる前記式 (I-4) で表される化合物は、前記製造法 5 で製造され

たアミノケトン誘導体(xiii)とヒドラジノカルボン酸エステル類(式中の式 NH_2 $\text{NHCO}_2\text{R}'$)の縮合反応により合成されるトリアジノン誘導体(xv)に、2位置換基を導入し製造することもできる。

(xiii)とヒドラジノカルボン酸エステル類(式中の式 $\text{NH}_2\text{NHCO}_2\text{R}'$)の縮合反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒存在下で行うことが好ましい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、トルエン、キシレン等である。反応温度は、使用する試薬、溶媒、触媒等により異なり特に限定されないが、通常、室温ないし加熱還流下で、好ましくは40ないし120℃である。

本発明にかかる化合物(I-4)を製造するための最終工程である「トリアジノン誘導体(xv)への2位置換基導入工程」において、アリール基を導入する代表的方法をあげると、例えば、ハロゲンアリール誘導体とのウルマン反応があげられる。反応条件は特に限定されないが、例えば、銅、臭化銅、ヨウ化銅等の存在下にて、原料に炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基を加え、溶媒中で攪拌する方法があげられる。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルホルムアミド、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、アミルアルコール等である。反応温度は使用する試薬、溶媒等により異なるが、通常、加熱還流下に行うことにより、短時間で反応が終了する。また、トリアジノン誘導体(xv)への2位置換基導入法の別法として、(xv)とアリールボロン酸誘導体(前記式中の式 $\text{Ar}-\text{B}(\text{OH})_2$)を、塩基の存在下、銅化合物を用いたカップリング反応に供する方法も可能である。使用するアリールボロン酸誘導体の好適な例としては、置換されていてもよいフェニルボロン酸誘導体、置換されていてもよい複素環ボロン酸誘導体があげられる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、テトラメチルエチレンジアミン等である。使用する銅化合物の好ましい例としては、酢酸銅、ジ-ミュー-ヒドロキソ-ビス[(N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン)銅(II)]クロライド等があげら

れる。本反応は溶媒存在下に行うことが好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等である。また、本反応は、酸素雰囲気下もしくは空気気流中に行うと、反応時間の短縮、収率の向上等、良好な結果が得られる。

本発明にかかる化合物 (I) における A^1 、 A^2 および/または A^3 が置換基を有する場合、当該置換基は公知の方法またはそれに準じた方法によって容易に変換することができる。例えば、(1) 置換基がニトロ基の場合、ニトロ基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に限定されないが、例えば還元反応によりアミン誘導体に変換する方法があげられる。還元条件は、通常特に限定されないが、好ましい条件としては鉄、亜鉛または酢酸酸性条件にて作用させる方法、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、プラチナあるいはそれらの錯体を触媒とする水素添加法等があげられる。本還元反応により生じたアミン誘導体を用いれば、さらにアミド化合物、カルバメート化合物、スルホンアミド化合物、ハロゲン化合物、置換アミン化合物等に容易に変換することができる。(2) 置換基がアルコキシ基の場合、アルコキシ基からの官能基変換としては、例えば脱保護によりアルコール誘導体に変換方法があげられる。本法により生じたアルコール誘導体は、さらにカルボン誘導体との脱水縮合や酸クロライドとの反応によりエステル化合物に変換することができるし、光延反応やハロゲン化合物との縮合反応によりエーテル化合物等に容易に変換することができる。(3) 置換基がアルデヒド基の場合、アルデヒド基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に限定されないが、例えば酸化反応によりカルボン酸誘導体に変換する方法があげられる。本法により生じたカルボン酸誘導体は、さらに、公知の方法等によって容易にエステル化合物、ケトン化合物等に変換することができる。また、当該カルボン酸誘導体からは、還元反応によりアルコール誘導体を、還元的アミノ化反応によりアミン誘導体を、そして有機金属試薬の付加反応により2級アルコール化合物を、さらには Wittig 反応により多様なアルキル誘導体等を容易に製造することができる。(4) 置換基がハロゲン原子の場合、置換基

としてのハロゲン原子の官能基変換法としては、例えば置換反応によりニトリル誘導体に変換する方法があげられる。その他、例えば有機リチウム、有機マグネシウム、有機スズ、有機亜鉛、有機ボロン酸誘導体等を経由して容易に多種多様な化合物に変換することができる。

以上が本発明にかかる化合物（I）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物（I）がフリー体として得られる場合、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、そのまま用いるか、または自体公知の薬学的に許容できる担体等と混合し、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、バップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。

これらの成分としては例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチル

ドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。

外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる化合物(I)、その塩またはそれらの水和物を有効成分として含んでなる医薬製剤は、哺乳類（例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル、等）における治療・予防、特に、ヒトにおける治療・予防に有用である。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なる

が、ヒトにおける場合、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし10g、好ましくは100 μ gないし10g、さらに好ましくは100 μ gないし5gを、注射投与で約30 μ gないし10gをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、優れたAMPA受容体および/またはカイニン酸受容体阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高い新規な化合物(I)を提供することができた。また、当該化合物またはその塩を製造するための有用な製造法および製造中間体を提供することができた。かかる製造法によれば、本発明にかかる化合物を高収率で得ることができ、また、安全性の高い化合物を得ることが可能である。本発明にかかる化合物(I)は、興奮性神経伝達物質の神経毒性を抑制し、医薬として優れた神経保護作用を発揮することができる。従って、本発明にかかる化合物は、各種神経疾患の治療・予防・改善剤として有用であり、例えば急性神経変性疾患(例えば脳血管障害急性期、くも膜下出血、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害等)、慢性神経変性疾患(例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等)、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙攣性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎(例えばHIV性脳脊髄炎)、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆や神経症状の治療・予防剤として有用である。また、本発明にかかる化合物は、脱髄性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に例えば脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症、二次性脱髄性疾患(CNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシス、乖離性脳血管炎、等)、等の治療剤または予防剤として有用である。

実施例

以下に示す参考例、実施例（さらにその薬理学的に許容される塩、それらの水和物、それらを含んでなる医薬または医薬組成物）、試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更も本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

参考例 1

1-(2-ピリジル)-3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン
2-アセチルピリジン (25 g) と 3-メトキシベンズアルデヒド (28 g) の
テトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキサイド (2.4 g) を加え 5 時間攪拌した。反応混合物は、酢酸エチルと水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン系) で精製し、黄色固体の標題化合物 (17.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.87(s, 3H), 6.96-6.99(m, 1H), 7.24-7.26(m, 1H), 7.32-7.34(m, 2H), 7.50(ddd, 1H), 7.88(dt, 1H), 7.91(d, 1H), 8.19(td, 1H), 8.28(d, 1H), 8.75(ddd, 1H).

参考例 2

2-(3-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-4-オキソブタンニトリル

J. Chem. Soc., (1958) 4193 に従い、1-(2-ピリジル)-3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (17.2 g) から、褐色油状の標題化合物 (16.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.80(dd, 1H), 3.82(s, 3H), 4.00(dd, 1H), 4.50(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.97(t, 1H), 7.00-7.03(m, 1H), 7.29(t, 1H), 7.50(ddd, 1H), 7.86(td, 1H), 8.07(td, 1H), 8.65(ddd, 1H).

参考例 3

2-(3-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-4-オキソ酪酸

J. Heterocyclic. Chem., 25, 799, (1988) に従い、2-(3-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-4-オキソブタンニトリル (16.7 g) から、褐色固体の標題化合物 (12.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.52-3.58(m, 1H), 3.77(dd, 1H), 3.79(s, 1H), 8.55(dd, 1H), 6.82(ddd, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 6.94(t, 1H), 6.98(d, 1H), 7.47(ddd, 1H), 7.83(dt, 1H), 8.02(d, 1H), 8.67(ddd, 1H).

参考例 4

4-(2-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-4-オキソ酪酸エチルエステル

2-ピリジル酪酸エチルエステル (5.5 g) のジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) に、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (1.5 g) をを加え攪拌した。1 時間後、2-メトキシフェナシルプロマイド (7.7 g) を加え、氷冷下で 1 時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル-水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン系) で精製し、赤茶色固体の標題化合物 (6.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.20(t, 3H), 3.59(dd, 1H), 3.88(s, 3H), 3.95(dd, 1H), 4.11-4.20(m, 2H), 4.51(dd, 1H), 6.94-7.00(m, 2H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.36(dt, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.65(td, 1H), 7.73(dd, 1H), 8.54-8.56(m, 1H).

参考例 5

4-フェニル-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン

実施例 1 に記載の方法に準じて合成した 4-オキソ-4H-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-3-酢酸 (4.00 g) をエタノール (60 ml) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (0.68 g) を加え 3 時間加熱還流した。室温に放冷後生じた結晶を濾別し、標題化合物 (1.95 g, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 3.65-3.84(m, 3H), 4.00(dd, 1H), 6.91(dd, 1H), 7.04(ddd, 1H), 7.27-7.41(m, 6H), 7.90(dd, 1H), 11.18(s, 1H).

参考例 6

3-クロロ-6-メトキシ-5-トリブチルチンピリダジン

ジイソプロピルアミン (6.7 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (60 ml) に窒素雰囲気下、 -40°C で 2.5 M ブチルリチウム (19.4 ml) を加え、氷冷下 20 分間攪拌後、3-クロロ-6-メトキシピリダジン (5.76 g) 及び塩化トリブチルスズ (15.56 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を -72°C で滴下し、1 時間攪拌した。

水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、薄黄色油状物の標題化合物 (12.77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 0.89(t, 9H), 1.10-1.15(m, 6H), 1.27-1.36(m, 6H), 1.48-1.53(m, 6H), 4.06(s, 3H), 7.38(s, 1H).

参考例 7

3-クロロ-6-メトキシ-5-フェニルピリダジン

3-クロロ-6-メトキシ-5-トリブチルチンピリダジン (3.20 g), ブロモベンゼン (11.57 g), テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (428 mg), ヨウ化銅 (I) (70 mg) をキシレン (130 ml) に加え、窒素雰囲気下、 120°C で 2 時間攪拌した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、無色油状物の標題化合物 (1.10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.16(s, 3H), 7.40(s, 1H), 7.47-7.50(m, 3H), 7.60-7.63(m, 2H).

参考例 8

6-クロロ-4-フェニル-3 (2H) -ピリダジノン

3-クロロ-6-メトキシ-5-フェニルピリダジン (267 mg) と濃塩酸 (2 ml) の反応混合物を 2 時間加熱還流した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製し、無色固体の標題化合物 (159 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.38(s, 1H), 7.47-7.49(m, 3H), 7.81-7.84(m, 2H), 11.34(brs, 1H).

参考例 9

6-クロロ-2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-3(2H)-ピリダジノン

6-クロロ-4-フェニル-3(2H)-ピリダジノン(80mg)、2-(2-シアノフェニル)-1,3,2-ジオキサボリネート(144mg)、酢酸銅(II)(35mg)、トリエチルアミン(107 μ l)、ピリジン(62 μ l)の塩化メチレン(5ml)懸濁液を、酸素雰囲気下、4日間攪拌した。反応混合物はアンモニア水-酢酸エチルに分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、無色固体の標題化合物(83mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.43(s, 1H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.56(dt, 1H), 7.68(ddd, 1H), 7.76(ddd, 1H), 7.81-7.84(m, 3H).

参考例 10

3-メトキシ-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)ピリダジン

Tetrahedron 50, 275-284, (1994)に従って調製した2-トリブチルスタニルピリミジン(2.10g)、3-クロロ-6-メトキシ-5-フェニルピリダジン(800mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(208mg)をキシレン(10ml)に加え、窒素雰囲気下、120 $^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応混合物はNH-シリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、薄褐色固体の標題化合物(403mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.28(s, 3H), 7.37(t, 1H), 7.46-7.53(m, 3H), 7.73-7.76(m, 2H), 8.52(s, 1H), 8.94(d, 2H).

参考例 11

4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3(2H)-ピリダジノン

3-メトキシ-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)ピリダジン(1.07g)の5N塩酸溶液(15ml)を2時間加熱還流した。5N水酸化ナトリウム溶液で中和後、析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、無色固体の標題化合物(609mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.38(t, 1H), 7.47-7.53(m, 3H), 7.95-7.98(m, 2H), 8.60(s, 1H), 8.95(d, 2H).

参考例 1 2

2- (アジドアセチル) ピリジン

アセチルピリジン (2.46 g) を酢酸 (4 ml) に溶解し、70℃に加熱しながら、臭素 (1.1 ml) を徐々に滴下した。反応液を室温まで放冷後、析出した結晶を濾取した。粗結晶 (4.8 g) に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。残渣を (4.06 g) ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.5 g) を加え、室温にて2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮し、褐色油状の標題化合物を得た。 (2.74 g, 83%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.87 (s, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.66 (dt, $J=4.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H).

参考例 1 3

2-ピリジル-アミノメチル-2'-プロモフェニルヒドラゾン

2- (アジドアセチル) ピリジン (2.7 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、2-プロモフェニルヒドラジン (3.4 g) を加え、室温にて一晩攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (4.94 g) を加え室温にて3時間攪拌した。水 (1 ml) を加え1時間攪拌した後、一晩8.0℃で加熱した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、褐色油状の標題化合物 (2.69 g, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.84 (brs, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.74 (td, $J=8.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (td, $J=8.0$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 11.39 (brs, 1H).

参考例 1 4

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(1H)-オン

2-ピリジル-アミノメチル-2-ブロモフェニルヒドラゾン(2.69 g)を無水テトラヒドロフラン(100 ml)に溶解した。氷冷下、トリホスゲン(1.31 g)とトリエチルアミン(2.7 ml)を加え、0℃から徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、褐色粉末の標題化合物(1.00 g、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.79 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.57 (ddd, $J=4.8$ Hz, 1.8 Hz, 1.0 Hz, 1H).

ESI-Mass; 331 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 1

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

Indian J. Chem., Sect. B30 (1991) 6, 589に従い、2-(3-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-4-オキソ酪酸(3 g)と2-ブロモフェニルヒドラジン(2 g)から、褐色固体の標題化合物(1.1 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.44-3.86(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.94-4.15(m, 1H), 6.81(dd, 1H), 6.97-7.01(m, 2H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.65-7.69(m, 2H), 8.05(d, 1H), 8.61-8.63(m, 1H).

実施例 2

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン(1.1 g)のジクロロメタン溶液(20 ml)に、氷冷下、1 Mボロントリプロマイド塩化メチレン溶液(7 ml)を加え、1時間攪拌した。氷を加え、アンモニア水-酢酸エチルに分配し、

有機層は乾燥、濃縮後、エーテルに懸濁するものを濾取して、薄褐色固体の標題化合物 (0.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.00(brs, 2H), 4.12(brs, 1H), 6.63(dd, 1H), 6.84-6.89(m, 2H), 7.13(t, 1H), 7.23-7.31(m, 2H), 7.36-7.46(m, 2H), 7.65-7.71(m, 2H), 8.04(d, 1H), 8.60-8.62(m, 1H).

実施例 3

2-(2-ブロモフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン (173 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に氷冷下、60%水素化ナトリウム (40 mg) を加え、30分攪拌後、(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (300 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン系) で精製した。得られた褐色油状物はテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、5N塩酸 (1 ml) を加え10分間攪拌後、5N水酸化ナトリウムで中和して酢酸エチルで抽出、有機層は水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン系) で精製し、薄赤色アモルファスの標題化合物 (111 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.94-3.99(m, 2H), 4.16(t, 2H), 7.02(dd, 1H), 7.32-7.41(m, 3H), 7.49-7.58(m, 3H), 7.68-7.79(m, 3H), 8.14(dt, 1H), 8.67-8.68(m, 2H).

実施例 4

2-(2-シアノフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

2-(2-ブロモフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン (70 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に、シアン化銅 (I) (20 mg) を加え、120℃で1時間攪拌した。酢酸エチル-アンモニア水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、

残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチルーヘキサン系）で精製し、無色固体の標題化合物（50mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.96-4.00(m, 2H), 4.16(t, 2H), 7.04(ddd, 1H), 7.35(ddd, 1H), 7.40(t, 1H), 7.52-7.61(m, 3H), 7.74-7.89(m, 4H), 8.22(dt, 1H), 8.64(s, 1H), 8.67-8.69(m, 1H).

実施例 5

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

4-(2-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-4-オキソ酪酸エチルエステル(1.14g)のエタノール溶液(16ml)に、2-ブロモフェニルヒドラジン(681mg)を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、ニトロベンゼン(20ml)を加え、180℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルー水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチルーヘキサン系）で精製し、褐色固体の標題化合物(294mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.91(s, 3H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.31-7.42(m, 3H), 7.48(td, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 8.70-8.72(m, 1H), 8.74(dt, 1H), 8.78(s, 1H).

実施例 6

2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン

4-フェニル-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン(974mg)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、2-(2-シアノフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボリネート(1.96g)、酢酸銅(1.27g)およびトリエチルアミン(1.06g)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、アンモニア水、1N塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、シリカゲルカラム（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して標題化合物(140mg、11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.66-3.79(m, 2H), 3.93-4.01(m, 1H), 4.04-4.13(m, 1H), 6.89-6.94(m, 1H), 6.99-7.05(m, 1H), 7.29-7.40(m, 4H), 7.41-7.48(m, 3H), 7.61-7.72(m, 2H), 7.72-7.77(m, 1H), 8.03(dd, 1H).

実施例 7

2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン

2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン(91mg)を60℃酢酸(4ml)に溶解し、臭素(42mg)を加え70℃にて30分間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、NHシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し標題化合物(14mg、15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.06(s, 2H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.33-7.38(m, 1H), 7.38-7.43(m, 2H), 7.46-7.58(m, 4H), 7.71-7.80(m, 2H), 7.82-7.87(m, 1H), 8.03-8.08(m, 1H).

実施例 8

2-(2-ヨードフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン

実施例 6 に記載の方法に準じて標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.65-3.83(m, 2H), 3.95-4.10(m, 2H), 6.93(d, 1H), 6.97-7.05(m, 1H), 7.10-7.17(m, 1H), 7.29-7.37(m, 1H), 7.37-7.44(m, 1H), 7.44-7.56(m, 2H), 7.64-7.77(m, 1H), 7.90-8.03(m, 2H), 8.54(d, 1H), 8.64(dd, 1H).

実施例 9

2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン

2-(2-ヨードフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン(75

mg) を 1-メチル-2-ピロリドン (2 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (55 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 mg) を加え、100℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し標題化合物 (34 mg, 57%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 5.21(s, 2H), 7.10(d, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.70-7.77(m, 1H), 7.88-8.00(m, 4H), 8.07-8.12(m, 1H), 8.64-8.75(m, 2H).

実施例 10

4-(4-メトキシベンジル)-6-フェニル-2-(2-トルイル)-3(2H)-ピリダジノン

3-ベンゾイルプロピオン酸 (CAS No. 2051-95-8) と 2-トルイルヒドラジン塩酸塩 (CAS No. 635-26-7) から合成される 6-フェニル-2-(2-トルイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3(2H)-オン (0.54 g) を テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、-78℃に冷却後、1.5 M リチウムジイソプロピルアミド (1.2 ml) を徐々に加えた後、4-アニスアルデヒド (0.27 g) の テトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を徐々に加え、一夜攪拌して室温まで昇温した。反応液に酢酸エチルを加え、食塩水、水で洗浄後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) にて精製し、標題化合物 0.10 g を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.19(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.95(s, 2H), 6.88-6.94(m, 2H), 7.24-7.28(m, 2H), 7.29-7.36(m, 4H), 7.37-7.40(m, 2H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.66-7.70(m, 2H), 7.82-7.85(m, 1H).

実施例 11

2, 6-ジフェニル-4-(α-ヒドロキシ-2-ピコリル)-4, 5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

3-ベンゾイルプロピオン酸 (CAS No. 2051-95-8) とフェニルヒ

ドラジン塩酸塩 (CAS No. 100-63-0) から合成される 2, 6-ジフェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-3 (2H)-オン (0.10 g) と 2-ピリジンカルボキシアリド (0.05 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、-78℃に冷却後、1.5 M リチウムジイソプロピルアミド (0.2 ml) を徐々に加えた。1 時間反応を行い、2-ピリジンカルボキシアリド (0.05 g) と 1.5 M リチウムジイソプロピルアミド (0.2 ml) をさらに加え、2 時間攪拌後徐々に室温まで昇温させた。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水、水で洗浄後、溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) にて精製し、標題化合物 23 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.75 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.23 (ddd, 1H), 4.25 (brs, 1H), 5.68 (brs, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.76 (dt, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H).

実施例 12

2- (2-シアノフェニル) -4- (4-モルホリノエチルアミノカルボニル) -6-フェニル-3 (2H)-ピリダジノン

2-ブロモアセトフェノンとマロン酸ジエチルから 2-エトキシカルボニル-4-フェニル-4-オキソ-酪酸エチルエステルを調製し、ヒドラジン-水和物と反応させて 6-フェニル-4-エトキシカルボニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノンを合成した後、酢酸中臭素を作用させて 6-フェニル-4-エトキシカルボニル-3 (2H)-ピリダジノンとした。6-フェニル-4-エトキシカルボニル-3 (2H)-ピリダジノン (2.00 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、4- (2-アミノエチル) モルホリン (1.60 g) を加え、2 昼夜加熱還流した後、シリカゲルカラム (ジクロロメタン-メタノール系) で精製し、メタノール塩酸で定法に従い塩酸塩として 4- (4-モルホリノエチルアミノカルボニル) -6-フェニル-3 (2H)-ピリダジノン (1.83 g) を得た。4- (4-モルホリノエチルアミノカルボニル) -6-フェニル-3 (2H)-ピリダジノン塩酸塩 (0.36 g) と 2-ブロモベンゾニトリル (0.50 g) を 1, 2-ジクロ

ロベンゼン (15 ml) に溶解させ、銅 (0.2 g) と酢酸カリウム (1.0 g) を加え、190℃にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗し、溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル系) にて精製し、標題化合物 13 mg を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.48-2.66(m, 6H), 3.58-3.76(m, 6H), 7.45-7.51(m, 3H), 7.62(dt, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.80(dt, 1H), 7.86-7.94(m, 3H), 8.84(s, 1H), 9.58(brs, 1H).

実施例 13

2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジノ[4,5-b]ベンゾフラン-3-オン

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン (200 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (6 ml) にシアン化銅 (I) (85 mg) を加え、120℃で50分間攪拌した。酢酸エチル-アンモニア水に分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン系) で精製し、薄茶色固体の標題化合物 (31 mg) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.46(ddd, 1H), 7.54(td, 1H), 7.60(td, 1H), 7.65(ddd, 1H), 7.77-7.85(m, 3H), 7.88-7.93(m, 2H), 8.26(td, 1H), 8.33-8.35(m, 1H), 8.88-8.90(m, 1H).

前記実施例 1 記載の方法に準じて実施例 14 乃至 28 の標題化合物を合成した。

実施例 14

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.47(brs, 1H), 3.80(brs, 1H), 3.84(s, 3H), 4.29(brs, 1H), 6.90-6.95(m, 2H), 6.96-7.29(m, 3H), 7.43(td, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 7.65-7.71(m, 2H), 8.07(dt, 1H), 8.58(d, 1H).

実施例 15

2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジ

ル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.78(s, 3H), 3.79(brs, 2H), 4.04(brs, 1H), 6.86(d, 2H), 7.24-7.34(m, 4H), 7.37-7.44(m, 2H), 7.67-7.71(m, 2H), 8.04-8.08(m, 1H), 8.62-8.64(m, 1H).

実施例 16

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (3-ブロモ-6-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.36-3.46(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.82-3.90(m, 1H), 4.14-4.26(m, 1H), 6.78(d, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.35-7.72(m, 4H), 7.66-7.71(m, 2H), 8.07(d, 2H), 8.58(d, 1H).

実施例 17

2 - (2-ヨードフェニル) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.85(s, 3H), 3.86(brs, 1H), 4.30(brs, 1H), 6.90-6.97(m, 2H), 7.08-7.13(m, 1H), 7.24-7.79(m, 3H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.66-7.71(m, 1H), 7.95(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 8.56-8.59(m, 1H).

実施例 18

4 - (2-メトキシフェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.47(dd, 1H), 3.75(dd, 1H), 3.85(s, 3H), 4.28(dd, 1H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.21(dd, 1H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.65-7.73(m, 3H), 8.15(dt, 1H), 8.56-8.58(m, 1H).

実施例 19

2 - (2-ブロモフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.50-3.70(m, 1H), 4.00-4.20(m, 2H), 7.24-7.35(m, 5H), 7.39-7.44(m, 4H), 7.66-7.72(m, 2H), 8.06(d, 1H), 8.62-8.64(m, 1H).

実施例 20

2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(3-ピリジル)-4,5-ジ
ヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.40-3.49(m, 2H), 4.01-4.14(m, 1H),
7.23-7.47(m, 9H), 7.67(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.62(dd, 1H), 8.95(s, 1H).

実施例 21

4,6-ジフェニル-2-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピ
リダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.42(dd, 2H), 4.05(dd, 1H), 7.22-7.40(m,
9H), 7.56(dt, 1H), 7.76-7.80(m, 1H), 8.59-8.61(m, 1H).

実施例 22

4-(2-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-
4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.51(dd, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.81(s, 3H),
4.32(dd, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 7.21-7.28(m, 4H), 7.60-7.69(m, 2H), 7.75-7.79(m,
1H), 8.15(dt, 1H), 8.54-8.55(m, 1H), 8.61-8.62(m, 1H).

実施例 23

4-(2-シアノフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-
ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.35(ddd, 1H), 7.42-7.46(m, 1H), 7.51-
7.57(m, 3H), 7.70(td, 1H), 7.75-7.83(m, 5H), 8.21(dt, 1H), 8.65(s, 1H), 8.65-
8.67(m, 1H).

実施例 24

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジ
ル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.35(dd, 1H), 3.45(dd, 1H), 3.87(s, 3H),
4.33(brs, 1H), 6.93-6.99(m, 2H), 7.23-7.32(m, 4H), 7.44(td, 1H), 7.70(dd, 1H),
8.05-8.10(m, 1H), 8.60(dd, 1H), 8.89-8.93(m, 1H).

実施例 2 5

4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジ
ヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.41(dd, 1H), 3.87(dd, 1H), 4.49(dd, 1H),
7.13-7.17(m, 1H), 7.25-7.34(m, 4H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.60-7.74(m, 4H), 8.15(dt,
1H), 8.57-8.59(m, 1H).

実施例 2 6

2-(2-メトキシフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-
ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.58(dd, 1H), 3.77(s, 3H), 3.78-3.87(m,
1H), 4.08(t, 1H), 7.00(d, 1H), 7.03(td, 1H), 7.23-7.43(m, 8H), 7.64(ddd, 1H),
8.03(dt, 1H), 8.58-8.60(m, 1H).

実施例 2 7

4-フェニル-2-(2-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジ
ヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.70(dd, 1H), 3.78(dd, 1H), 4.06(dd, 1H),
7.26-7.39(m, 6H), 7.46-7.52(m, 1H), 7.67-7.74(m, 3H), 7.97-8.02(m, 2H), 8.61-
8.64(m, 1H).

実施例 2 8

2-(2-フルオロフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-
ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.64(dd, 1H), 3.83(dd, 1H), 4.10(dd, 1H),
7.15-7.40(m, 9H), 7.46(dd, 1H), 7.70(ddd, 1H), 8.07(dt, 1H), 8.61-8.63(m, 1H).

前記実施例 2 記載の方法に準じて実施例 2 9 乃至 3 4 の標題化合物を合成した。

実施例 2 9

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリ
ジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.47(brs, 1H), 4.25(brs, 1H), 4.43(brs,

1H), 6.81(td, 1H), 6.97(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.18(td, 1H), 7.25-7.44(m, 4H),
7.68(brs, 1H), 7.74(td, 1H), 8.10(dt, 1H), 8.72(d, 1H).

実施例 3 0

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (4-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリ
ジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.60(brs, 2H), 4.02(brs, 1H), 5.20(s, 1H),
6.74(d, 2H), 7.23-7.32(m, 4H), 7.38-7.44(m, 2H), 7.67-7.72(m, 2H), 8.06(d, 1H),
8.62-8.64(m, 1H).

実施例 3 1

2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4 - (2-ピリ
ジル) - 3 (2H) -ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.01-7.05(m, 2H), 7.34-7.43(m, 3H),
7.50-7.56(m, 2H), 7.89(d, 1H), 8.76-8.79(m, 2H), 9.08(s, 1H), 10.50(s, 1H).

実施例 3 2

4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2
H) -ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.05-7.10(m, 2H), 7.36-7.45(m, 2H),
7.56(dd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.77-7.84(m, 3H), 7.90(dd, 1H), 8.23(d, 1H), 8.88-
8.92(m, 1H), 8.78(s, 1H), 9.05(brs, 1H).

実施例 3 3

4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5
-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.43(dd, 1H), 4.30(dd, 1H), 6.84(td, 1H),
7.01-7.09(m, 2H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.41-7.48(m, 3H), 7.55-7.58(m, 2H), 7.82(td,
1H), 8.20-8.22(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.76-8.77(m, 1H).

実施例 3 4

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (3-ピリ
ジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.43(dd, 1H), 3.54-3.63(m, 1H), 4.35-4.44(m, 1H), 6.82-6.88(m, 2H), 7.05(brs, 1H), 7.14(td, 1H), 7.26(td, 1H), 7.36-7.45(m, 3H), 7.66(d, 1H), 8.18(dt, 1H), 8.66(dd, 1H), 9.00(s, 1H).

前記実施例 3 記載の方法に準じて実施例 3 5 乃至 3 8 の標題化合物を合成した。

実施例 3 5

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.25(s, 6H), 2.72(t, 2H), 4.10-4.16(m, 2H), 7.00(d, 1H), 7.03(td, 1H), 7.29-7.39(m, 3H), 7.48(td, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.72-7.77(m, 2H), 8.13(dt, 1H), 8.62(s, 1H), 8.63-8.65(m, 1H).

実施例 3 6

2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 4 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.24(s, 6H), 2.77-2.83(m, 2H), 4.20(t, 2H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.30-7.41(m, 3H), 7.48(td, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.66(dd, 1H), 8.69-8.71(m, 1H), 8.74-8.77(m, 1H), 8.95(s, 1H).

実施例 3 7

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - [3 - (2-ピコリルオキシフェニル)] - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.2(s, 2H), 7.07(dd, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.32-7.40(m, 3H), 7.49-7.63(m, 4H), 7.70-7.79(m, 4H), 8.14(d, 1H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.65(s, 1H), 8.67-8.69(m, 1H).

実施例 3 8

2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4 - (2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.34(dd, 1H), 4.01(dd, 1H), 4.31(dd, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.36-7.48(m, 6H), 7.63(dd, 2H), 7.74(dt, 1H), 8.17(td, 1H), 8.60(ddd, 1H).

前記実施例 4 記載の方法に準じて実施例 39 乃至 47 の標題化合物を合成した。

実施例 39

2-(2-シアノフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.50(dd, 1H), 3.86(s, 3H), 3.88(dd, 1H), 4.29(dd, 1H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.26-7.31(m, 3H), 7.43(ddd, 1H), 7.65-7.78(m, 4H), 8.17(dt, 1H), 8.57-8.59(m, 1H).

実施例 40

2-(2-シアノフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.87(s, 1H), 7.01(d, 1H), 7.04(td, 1H), 7.33(ddd, 1H), 7.41(ddd, 1H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.73(td, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 7.85(dd, 1H), 8.23(td, 1H), 8.54(s, 1H), 8.62-8.66(m, 1H).

実施例 41

2-(2-シアノフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.56(dd, 1H), 4.14(dd, 1H), 4.42(dd, 1H), 6.85(td, 1H), 6.96(dd, 1H), 7.14(dd, 1H), 7.20(td, 1H), 7.38(ddd, 1H), 7.46(td, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.70(td, 1H), 7.74-7.78(m, 2H), 8.17(dt, 1H), 8.70(dt, 1H).

実施例 42

2-(2-シアノフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.05-7.11(m, 2H), 7.38(ddd, 1H), 7.43(ddd, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.64(ddd, 1H), 7.78-7.84(m, 3H), 7.89-7.92(m, 1H), 8.23(td, 1H), 8.24-8.71(m, 1H), 8.78(s, 1H), 9.04(s, 1H).

実施例 43

2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.35(ddd, 1H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.57(ddd, 1H), 7.74-7.82(m, 3H), 7.88(dd, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 8.23(td, 1H), 8.63(s, 1H), 8.67-8.69(m, 1H).

実施例 4 4

2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-ブロモ-6-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.85(s, 3H), 6.88(d, 1H), 7.34(ddd, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.55(td, 1H), 7.63(d, 1H), 7.72-7.81(m, 3H), 7.86(dd, 1H), 8.22(dt, 1H), 8.53(s, 1H), 8.64-8.66(m, 1H).

実施例 4 5

2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.37(ddd, 1H), 7.42(ddd, 1H), 7.44-7.62(m, 1H), 7.78-7.83(m, 3H), 7.88(dt, 1H), 8.22(dt, 1H), 8.35(ddd, 1H), 8.67-8.71(m, 3H), 9.12(dd, 1H).

実施例 4 6

2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.35(ddd, 1H), 7.54-7.60(m, 2H), 7.70-7.89(m, 7H), 8.24(d, 1H), 8.65-8.67(m, 1H), 8.71(s, 1H).

実施例 4 7

4 - (2-ブロモフェニル) - 2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.32-7.39(m, 2H), 7.49-7.59(m, 3H), 7.68(td, 1H), 7.74-7.82(m, 4H), 8.14(dt, 1H), 8.65-8.67(m, 1H), 8.71(s, 1H).

前記実施例 6 記載の方法に準じて実施例 4 8 乃至 5 0 記載の化合物を合成した。

実施例 4 8

2 - (2-シアノフェニル) - 9-フルオロ-4-フェニル-2, 3, 4, 4a-

テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.66-3.74(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 4.03-4.09(m, 1H), 6.88(dd, 1H), 7.04(ddd, 1H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.35-7.49(m, 4H), 7.64-7.77(m, 4H).

実施例 49

2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3,4,4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.66-3.80(m, 2H), 3.97-4.10(m, 2H), 6.91-6.95(m, 1H), 7.00-7.06(m, 1H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.41-7.51(m, 2H), 7.66-7.79(m, 4H), 8.01-8.06(m, 1H), 8.50-8.53(m, 1H), 8.64-8.68(m, 1H).

実施例 50

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3,4,4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.64-3.77(m, 1H), 3.93(d, 1H), 4.01-4.12(m, 2H), 6.94(d, 1H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.42-7.58(m, 2H), 7.66-7.74(m, 2H), 7.98(dd, 1H), 8.01-8.07(m, 1H), 8.67-8.74(m, 2H).

前記実施例7記載の方法に準じて実施例51乃至61の標題化合物を合成した。

実施例 51

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.04-7.09(m, 2H), 7.35-7.45(m, 3H), 7.54-7.59(m, 3H), 7.76-7.81(m, 2H), 8.17(dt, 1H), 8.67-8.71(m, 1H), 8.79(s, 1H), 9.36(s, 1H).

実施例 52

2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.86(s, 3H), 6.98(d, 2H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.73-7.78(m, 2H), 8.04(d, 2H), 8.14(dt, 1H), 8.60(s, 1H), 8.67-

8.68(m, 1H).

実施例 5 3

2-(2-シアノフェニル)-9-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-フェニル-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.61(d, 1H), 6.10(d, 1H), 7.01(dd, 1H), 7.07-7.14(m, 1H), 7.47-7.54(m, 3H), 7.54-7.66(m, 3H), 7.72-7.80(m, 3H), 7.83-7.88(m, 1H).

実施例 5 4

2-(2-シアノフェニル)-9-フルオロ-4-フェニル-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.09(s, 2H), 6.96(dd, 1H), 7.02-7.09(m, 1H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.45-7.60(m, 4H), 7.72(dd, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.86(d, 1H).

実施例 5 5

2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル)-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.33(ddd, 1H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.49-7.55(m, 4H), 7.65(dd, 1H), 7.73-7.55(m, 1H), 7.79(dt, 1H), 8.21(td, 1H), 8.57(s, 1H), 8.65(ddd, 1H).

実施例 5 6

2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.32(ddd, 1H), 7.36(ddd, 1H), 7.44-7.50(m, 4H), 7.54(td, 1H), 7.73-7.78(m, 2H), 7.99-8.01(m, 2H), 8.14(dt, 1H), 8.65(s, 1H), 8.66-8.68(m, 1H).

実施例 5 7

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 5.12-5.28(m, 2H), 7.06-7.15(m, 2H),

7.43(ddd, 1H), 7.49(ddd, 1H), 7.55-7.64(m, 2H), 7.71(dd, 1H), 7.84-7.93(m, 3H),
8.64(d, 1H), 8.68(dd, 1H).

実施例 5 8

2 - (2-ヨードフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 2, 3-ジヒドロ-5 H-
(1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆); δ (ppm) 5.15-5.28(m, 2H), 7.06-7.16(m, 2H),
7.27-7.33(m, 1H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.55-7.67(m, 3H), 7.86(dd, 1H), 7.90(ddd, 1H),
8.06(dd, 1H), 8.64(d, 1H), 8.69(dd, 1H).

実施例 5 9

2-フェニル-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリ
ダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.35(ddd, 1H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.52-
7.56(m, 2H), 7.71-7.75(m, 2H), 7.80(td, 1H), 8.20(dt, 1H), 8.37(dt, 1H), 8.67-
8.69(m, 3H), 9.12(d, 1H).

実施例 6 0

4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-
ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.27-7.53(m, 7H), 7.69(dd, 1H), 7.77-
7.81(m, 3H), 8.22(dt, 1H), 8.47(s, 1H), 8.63-8.65(m, 1H).

実施例 6 1

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3
(2H)-ピリダジノン

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.33-7.42(m, 3H), 7.52(td, 1H), 7.55(dd,
1H), 7.77(td, 2H), 8.15(dt, 1H), 8.18(dt, 1H), 8.67-8.69(m, 2H), 8.72(s, 1H),
9.15(dd, 1H).

実施例 6 2

2-(2-クロロフェニル)-4-(4-モルホリノエチルアミノカルボニル)-
6-フェニル-3(2H)-ピリダジノン

前記実施例 1 2 に記載の方法に準じて標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.45-2.64(m, 6H), 3.58-3.76(m, 6H), 7.46-7.53(m, 6H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.86-7.91(m, 2H), 8.84(s, 1H), 9.64(brs, 1H).

実施例 6 3

2 - (2 - ニトロフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3
(2 H) - ピリダジノン

2 - (3 - ピリジル) - 4 - (2 - ピリジル) - 4 - オキソ酪酸 (100 mg)
を 1 - ブタノール (5 ml) に溶解し、2 - ニトロフェニルヒドラジン (60 mg)
を加え 3 時間加熱還流した。室温に放冷後減圧濃縮し、残渣を酢酸 (5 ml) に溶
解し一晩加熱還流した。室温に放冷後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽
和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮
しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2
0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.34-7.42 (m, 2H), 7.66 (ddd, 1H), 7.74-
7.85 (m, 3H), 8.10 (ddd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 8.72
(s, 1H), 9.10 (dd, 1H).

実施例 6 4

2 - (3 - トルイル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H)
- ピリダジノン

6 4 - 1) 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3
(2 H) - ピリダジノン

2 - (3 - ピリジル) - 4 - (2 - ピリジル) - 4 - オキソ酪酸 (1.88 g)
をエタノール (40 ml) に溶解し、ヒドラジン - 水和物 (0.37 g) を加え一
晩加熱還流した。室温に放冷後減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンで希釈し、水、飽
和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (メタノール - クロロホルム) で精製し、標題化合物 (1.
77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.45 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H),

7.27-7.34 (m, 2H), 7.66 (ddd, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 8.05 (ddd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.57-8.62 (m, 2H), 8.78 (br s, 1H).

6 4 - 2) 2 - (3 - トルイル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン

4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 (2 H) - ピリダジノン (50 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、*m*-トルイルボロン酸 (54 mg)、トリエチルアミン (0.06 ml) および酢酸銅 (7 mg) を加え、室温にて一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、アンモニア水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標題化合物 (10 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 2.46 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.80 (ddd, 1H), 8.20 (ddd, 1H), 8.36 (ddd, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.67-8.70 (m, 2H), 9.10-9.12 (m, 1H).

前記実施例 6 4 記載の方法に準じて実施例 6 5 乃至 6 9 の標題化合物を合成した。

実施例 6 5

2 - (4 - メタンスルホニルフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.12 (s, 3H), 7.40 (ddd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.69-8.73 (m, 3H), 9.11 (d, 1H).

実施例 6 6

2 - (4 - ビフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.34-7.44 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 3H), 8.24 (dd, 1H), 8.37 (ddd, 1H), 8.68-8.71 (m, 3H), 9.13 (d, 1H).

実施例 6 7

2 - (2 - ナフチル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H)
- ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.36 (ddd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 8.38 (ddd, 1H), 8.68-8.73 (m, 3H), 9.14 (d, 1H).

実施例 6 8

2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 -
ピリジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 6.07 (s, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.80 (ddd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.34 (ddd, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.67-8.71 (m, 2H), 9.11 (d, 1H).

実施例 6 9

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル)
- 3 (2 H) - ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.38 (ddd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.19 (ddd, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.68-8.72 (m, 2H), 9.08 (d, 1H).

実施例 7 0

2 - (2 - シアノフェニル) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリミジル) - 3 (2 H)
- ピリダジノン

4 - フェニル - 6 - (2 - ピリミジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン (100 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、2 - (2 - シアノフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボリネート (0.22 g)、ピリジン (0.10 g) および酢酸銅 (0.15 g) を加え、室温にて一昼夜攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、アンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し、標題化合物 (29 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.37(dd, 1H), 7.46-7.53(m, 3H), 7.57(ddd, 1H), 7.72-7.80(m, 2H), 7.84(dd, 1H), 7.95-8.00(m, 2H), 8.70(s, 1H), 8.92(d, 2H).

実施例 7 1

2 - (2 - ピリジル) - 4 - (2 - ピリジル) - 6 - (2 - メトキシフェニル) -
3 (2 H) - ピリダジノン

前記実施例 5 に記載の方法に準じて標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.89(s, 3H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.31-7.42(m, 4H), 7.62(dd, 1H), 7.68(dt, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.91(ddd, 1H), 8.70-8.73(m, 3H).

前記実施例 6 に記載の方法に準じて実施例 7 2 乃至 7 5 の標題化合物を合成した。

実施例 7 2

2 - (3 - ホルミルフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) -
3 (2 H) - ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.37-7.44(m, 2H), 7.72(t, 1H), 7.83(dt, 1H), 7.98(td, 1H), 8.08(ddd, 1H), 8.21(td, 1H), 8.30-8.36(m, 2H), 8.69-8.72(m, 3H), 9.10-9.12(m, 1H), 10.11(s, 1H).

実施例 7 3

2 - (チオフェン-3-イル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) -
3 (2 H) - ピリダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.36-7.44(m, 3H), 7.77(dd, 1H), 7.82(ddd, 1H), 8.20(dd, 1H), 8.26(td, 1H), 8.32(ddd, 1H), 8.61(s, 1H), 8.68-8.71(m, 2H), 9.08(dd, 1H).

実施例 7 4

2 - (3 - ピリジル) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H) - ピリ
ダジノン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.36(ddd, 1H), 7.44-7.52(m, 4H), 7.82(dt, 1H), 7.92-7.95(m, 2H), 8.18-8.22(m, 2H), 8.63(s, 1H), 8.66(dd, 1H), 8.69(ddd, 1H), 9.06(d, 1H).

実施例 7 5

2 - (3 - ピリジル) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリミジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 7.38(t, 1H), 7.44-7.52(m, 4H), 7.94-7.96(m, 2H), 8.11(ddd, 1H), 8.64(s, 1H), 8.67(dd, 1H), 8.93(d, 2H), 9.02(dd, 1H).

前記実施例 1 記載の方法に準じて実施例 7 6 乃至 7.8 化合物を合成した。

実施例 7 6

2 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (3 - ピリジル) - 6 - (2 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 (2 H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.56-3.88(m, 5H), 4.10(t, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.67(dt, 1H), 7.75-7.80(m, 1H), 8.05(td, 1H), 8.52(dd, 1H), 8.60(ddd, 1H), 8.65-8.69(m, 1H).

実施例 7 7

4 - メチル - 2, 4, 6 - トリフェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 (2 H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.70(s, 3H), 3.11(d, 1H), 3.72(d, 1H), 7.22-7.30(m, 4H), 7.33-7.36(m, 2H), 7.38-7.42(m, 5H), 7.53-7.57(m, 2H), 7.75-7.78(m, 2H).

実施例 7 8

2 - (2 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 4, 6 - ジフェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 (2 H) - ピリダジノン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.73(s, 3H), 3.17(d, 1H), 3.75(d, 1H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.28-7.32(m, 2H), 7.36-7.42(m, 7H), 7.64-7.68(m, 2H), 7.72-7.78(m, 2H).

実施例 7 9

2 - (3 - ピリジン - 1 - オキシド) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H) - ピリダジノン

2 - (3 - ピリジル) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリジル) - 3 (2 H) - ピ

リダジノン (224mg) のジクロロメタン溶液 (5ml) に、氷冷下、70%メ
タークロロ過安息香酸 (1.27g) を徐々に加え、1時間攪拌した。2N水酸化
ナトリウム水溶液-酢酸エチルに分配し、有機層は水洗、乾燥、濃縮し、残渣をN
H-シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル) で精製し、薄黄色固体の標題化合物
(117mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.38-7.42(m, 2H), 7.48-7.52(m, 3H),
7.84(dt, 1H), 7.89-7.91(m, 2H), 7.99(ddd, 1H), 8.21(td, 1H), 8.25(ddd, 1H), 8.62(s,
1H), 8.69(ddd, 1H), 8.84(t, 1H).

実施例 80

80A) 2-(2-シアノピリジン-5-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリ
ジル)-3(2H)-ピリダジノン

80B) 2-(2-シアノピリジン-3-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリ
ジル)-3(2H)-ピリダジノン

2-(3-ピリジン-1-オキシド)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-
3(2H)-ピリダジノン (52mg) のアセトニトリル (2ml)、クロロホル
ム (2ml) 混合溶液に、シアノトリメチルシラン (0.12ml) 及びトリエチ
ルアミン (84μl) 加え、一晩加熱還流した。

反応混合物は濃縮後、NH-シリカゲルカラムクロマト (クロロホルム/ヘキサン系)
で精製し、無色固体の 2-(2-シアノピリジン-5-イル)-4-フェニル-6-
(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン (24mg) と黄色固体の 2-(2-
シアノピリジン-3-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-
ピリダジノン (12mg) を得た。

80A;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.40(ddd, 1H), 7.49-7.52(m, 3H), 7.83-
7.92(m, 4H), 8.19(td, 1H), 8.64(s, 1H), 8.70(ddd, 1H), 9.27(dd, 1H).

80B;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.38(ddd, 1H), 7.48-7.52(m, 3H),
7.70(dd, 1H), 7.82(dt, 1H), 7.93-7.95(m, 2H), 8.22(dd, 1H), 8.26(td, 1H), 8.66(s,

1H), 8.69(ddd, 1H), 8.79(dd, 1H).

実施例 8 1

8 1 A) 2-(2-シアノピリジン-5-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3 (2 H)-ピリダジノン

8 1 B) 2-(2-シアノピリジン-3-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3 (2 H)-ピリダジノン

前記実施例 8 0 と同様にして 2-(2-シアノピリジン-5-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3 (2 H)-ピリダジノンおよび 2-(2-シアノピリジン-3-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3 (2 H)-ピリダジノンを得た。

8 1 A ;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 7.42(t, 1H), 7.50-7.54(m, 3H), 7.85(dd, 1H), 7.91-7.93(m, 2H), 8.37(dd, 1H), 8.63(s, 1H), 8.94(d, 2H), 9.23(dd, 1H).

8 1 B ;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 7.40(t, 1H), 7.49-7.52(m, 3H), 7.71(dd, 1H), 7.95-7.97(m, 2H), 8.12(dd, 1H), 8.71(s, 1H), 8.79(dd, 1H), 8.93(d, 2H).

実施例 8 2

2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピラジル)-3 (2 H)-ピリダジノン

6-クロロ-2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-3 (2 H)-ピリダジノン (16 mg)、2-トリブチルスタニルピラジン (25 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (3 mg) をキシレン (1 ml) に加え、窒素雰囲気下、120℃で2時間攪拌した。反応混合物はNH-シリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製し、薄黄色固体の標題化合物 (14 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 7.45-7.62(m, 4H), 7.78-7.80(m, 2H), 7.88-7.96(m, 3H), 8.54(s, 1H), 8.62-8.64(m, 2H), 9.45(d, 2H).

実施例 8 3

2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-6-(チアゾール-2-イル)-3
(2H)-ピリダジノン

前記実施例 8 2 に準じて標題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 7.47-7.50(m, 4H), 7.59(ddd, 1H), 7.75-7.81(m, 2H), 7.87(ddd, 1H), 7.92-7.95(m, 3H), 8.40(s, 1H).

実施例 8 4

2-(2-シアノフェニル)-4-メチル-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン

前記実施例 4 と同様にして標題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 1.75(s, 3H), 3.21(d, 1H), 3.74(d, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.29-7.34(m, 2H), 7.37-7.45(m, 6H), 7.57(ddd, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.73(ddd, 1H), 7.75-7.78(m, 2H).

実施例 8 5

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン (70 mg) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、酢酸銅 (77 mg)、水素化ナトリウム (25 mg)、2-メトキシフェニルボロン酸 (77 mg) を加え室温にて 1 時間攪拌した。水素化ナトリウム (25 mg)、2-メトキシフェニルボロン酸 50 mg) をさらに加え室温にて 6 時間攪拌した後、酢酸エチル、アンモニア水を加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色粉末の標題化合物 (55 mg、60%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.62 (dd, J=7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.54 (ddd, J=5.0 Hz, 1.8 Hz, 1.6 Hz, 1H).

実施例 8 6

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン (48 mg) のジクロロメタン溶液 (10 ml) に、氷冷下、1 M ボロントリプロマイド塩化メチレン溶液 (0.3 ml) を加え、5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加え有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色アモルファスの標題化合物 (36 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.23 (brs, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 4H), 7.46 (td, $J=8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).

ESI-Mass; 423 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 87

2-(2-シアノフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン (99 mg) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、シアン化銅 (51 mg) を加え、150℃にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、アンモニア水 (20 ml) と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色アモルファスの標題化合物 (72 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.54 (ddd, $J=4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1.2 Hz, 1H).

ESI-Mass; 384 $[M^+ + H]$

実施例 8 8

2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジ
ヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1,
2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン (12 mg) を無水ジクロロメタン (30
ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.1 ml)、酢酸銅 (13.2 mg)、フェ
ニルボロン酸 (13.3 mg) を加え室温にて48時間攪拌した。水素化ナトリウム
(3 mg) とフェニルボロン酸 (10 mg) をさらに加え、室温にて5時間攪拌し
た後、アンモニア水、酢酸エチルを加え有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナト
リウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色粉末の標題化合物 (11
mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.15 (brs, 2H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.36-
7.46 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.62 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H),
8.10 (dt, $J=8.0$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.57 (ddd, $J=5.0$ Hz, 1.8 Hz, 0.8 Hz, 1H).

ESI-Mass; 407 $[M^+ + H]$

実施例 8 9

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-フェニル-4,
5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

Horst Gnichtel, Widah I. Salem und Lothar Waretschek; *Liebigs Ann. Chem.*
(1978) 2033-2043 の方法に従い以下のように行った。2-ブロモ-2'-メトキ
シアセトフェノン (1.33 g) とアニリン (1.06 g) をエタノール (20 ml)
に溶解し、室温にて72時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製した。
得られた無色油状のアセトフェノン誘導体 (1.12 g) をエタノール (20 ml)
に溶解し、2-ブロモフェニルヒドラジン (930 mg) を加えて、室温にて一晩
攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣 (1.84 g) をテトラヒドロフラン (20

m l) に溶解した。氷冷下、トリホスゲン (459 mg) とトリエチルアミン (1.4 m l) を加え、徐々に室温に昇温しながら 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、無色アモルファスの標題化合物 (438 mg、17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.27-7.46 (m, 6H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.71 (dt, $J=7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

ESI-Mass; 436 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 90

2- (2-ブロモフェニル) - 6- (2-ヒドロキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

実施例 86 に記載の方法に準じて 2- (2-ブロモフェニル) - 6- (2-メトキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン (147 mg) から標題化合物 (135 mg、95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 4.98 (s, 2H), 6.91 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.0$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.58 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H).

ESI-Mass; 424 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 91

2- (2-ブロモフェニル) - 6- (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

2- (2-ブロモフェニル) - 6- (2-ヒドロキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン (100 mg) をジメチルホルムアミド (20 m l) に溶解し、炭酸カリウム (66 mg) を加え、過剰量のジメチルアミノエチルクロリドを滴下して、120℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水、酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色結晶の標題化合物

物 (65 mg、55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.26 (s, 6H), 2.65 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J=7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.66 (td, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.72 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H).

ESI-Mass; 495 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 9 2

2- (2-ブロモフェニル) -6- (2-メトキシフェニル) -4- (2-ピリジ
ル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

実施例 8 5 乃至 8 7 に記載の方法に準じて合成される 2- (2-ブロモフェ
ニル) -6- (2-メトキシフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジ
ン-3 (2H) -オン (193 mg) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解
し、2-ブロモピリジン (300 mg)、炭酸カリウム (185 mg)、ヨウ化銅
20.4 mg) を加え、130℃で5時間加熱した。室温まで冷却した後、アンモニ
ア水 (20 ml) と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水で洗浄、無水硫酸ナト
リウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色粉末の標題化合物 (12
6 mg、54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 5.10 (brs, 2H), 6.86-6.97 (m,
3H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 4H), 7.92-7.95 (m, 1H),
8.29-8.31 (m, 1H).

ESI-Mass; 437 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

前記実施例 8 6 に記載の方法に準じて実施例 9 3 乃至 9 6 の標題化合物を合成し
た。

実施例 9 3

2- (2-シアノフェニル) -6- (2-ヒドロキシフェニル) -4-フェニル-
4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.00 (s, 2H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.02 (dd,

$J=8.4$ Hz, 0.8 Hz, $1H$), $7.27-7.49$ (m, $8H$), $7.70-7.73$ (m, $2H$), $7.73-7.77$ (m, $1H$), 10.83 (s, $1H$).

ESI-Mass; $369 [M^+ + H]$

実施例 9 4

2- (2-ブロモフェニル) - 4- (2, 5-ジヒドロキシフェニル) - 6- (2-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ (ppm) 4.79 (s, $2H$), 6.59 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.8 Hz, $1H$), $6.70-6.74$ (m, $2H$), 6.89 (dd, $J=13.2$ Hz, 0.8 Hz, $2H$), $7.28-7.37$ (m, $2H$), $7.49-7.57$ (m, $2H$), 7.66 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.0 Hz, $1H$), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, $1H$), 8.92 (s, $1H$), 9.09 (brs, $1H$), 10.52 (brs, $1H$).

ESI-Mass; $454 [M^+ + H]$

実施例 9 5

4- (2, 5-ジヒドロキシフェニル) - 6- (2-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ (ppm) 4.78 (s, $2H$), 6.60 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.8 Hz, $1H$), $6.70-6.75$ (m, $2H$), 6.91 (dd, $J=12.8$ Hz, 7.6 Hz, $2H$), $7.23-7.34$ (m, $2H$), $7.39-7.45$ (m, $2H$), $7.54-7.61$ (m, $3H$), 8.92 (s, $1H$), 9.04 (s, $1H$), 10.74 (s, $1H$).

実施例 9 6

2- (2-シアノフェニル) - 4- (2-ヒドロキシフェニル) - 6- (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H)-オン

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3.87 (s, $2H$), $6.69-6.82$ (m, $1H$), $6.94-7.10$ (m, $2H$), $7.22-7.52$ (m, $5H$), $7.62-7.66$ (m, $1H$), $7.72-7.76$ (m, $1H$), $7.98-8.05$ (m, $1H$), $8.54-8.67$ (m, $1H$).

ESI-Mass; $370 [M^+ + H]$

前記実施例 8 7 記載の方法に準じて実施例 9 7 乃至 1 0 3 の標題化合物を合成した。

実施例 9 7

2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 4-フェニル-4,
5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J=7.2$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.65 (td, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H).

ESI-Mass; 383 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 9 8

4 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 2-フェニル-4,
5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.85 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.62-7.77 (m, 5H).

ESI-Mass; 383 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 9 9

2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (2-ピリジ
ル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.91 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 5H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.39 (ddd, $J=4.8$ Hz, 1.8 Hz, 0.8 Hz, 1H)

ESI-Mass; 384 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 1 0 0

2 - (2-シアノフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジ
ヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.17 (s, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.57 (ddd, $J=4.8$ Hz, 1.6 Hz, 0.8 Hz, 1H).

ESI-Mass; 354 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 1 0 1

2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4 - (チオフェン-3-イル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.19 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.43 (td, J=7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.79 (m, 4H), 8.19 (dt, J=8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

実施例 102

2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.47 (s, 2H), 7.10 (ddd, J=7.0 Hz, 4.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.64-7.79 (m, 4H), 7.99-8.01 (m, 1H), 8.18 (dd, J=8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H).

ESI-Mass; 355 [M⁺+H]

実施例 103

2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4 - (3-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.22 (s, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.44 (td, J=7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (td, J=7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.88 (ddd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.59 (ddd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.78-8.82 (m, 1H).

ESI-Mass; 355 [M⁺+H]

前記実施例 88 記載の方法に準じて実施例 104 乃至 111 の標題化合物を合成した。

実施例 104

4 - (2-シアノフェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.15 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.65-7.79 (m, 5H), 8.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H).

ESI-Mass; 354 [M⁺+H]

実施例 105

2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.14 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.50 (dd, J=5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.76 (td, J=7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

ESI-Mass; 335[M⁺+H]

実施例 106

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.18 (brs, 2H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.45 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 8.08 (dd, J=7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).

ESI-Mass; 415 [M⁺+H]

実施例 107

4-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.49 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.66-7.67 (m, 2H), 7.75 (td, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J=4.8 Hz, 1H).

ESI-Mass; 389 [M⁺+H]

実施例 108

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.92 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.38-7.62 (m,

3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H).

実施例 109

2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.16 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.77 (td, J=8.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J=8.2 Hz, 2.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dt, J=8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (ddd, J=4.8 Hz, 1.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J=2.0 Hz, 1H).

ESI-Mass; 330 [M⁺+H]

実施例 110

2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.20 (brs, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.60-7.76 (m, 3H), 7.89 (ddd, J=7.8 Hz, 2.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.4 Hz, 1H).

ESI-Mass; 410 [M⁺+H]

実施例 111

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.19 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.41 (dd, J=7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.64-7.75 (m, 5H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.55 (ddd, J=5.0 Hz, 1.8 Hz, 0.8 Hz, 1H).

前記実施例 89 記載の方法に準じて実施例 112 乃至 117 の標題化合物を合成した。

実施例 112

2-(2-ブロモフェニル)-4,6-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,

4-トリアジン-3 (2H) -オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.92 (s, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 8H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H).

実施例 1 1 3

4-(2-ブロモフェニル)-2, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.67 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.49 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H).

ESI-Mass; 406 [M⁺+H]

実施例 1 1 4

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-6-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 4.74 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.12-7.30 (m, 3H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.59-7.74 (m, 3H), 8.54-8.58 (m, 1H).

ESI-Mass; 486 [M⁺+H]

実施例 1 1 5

4-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.82 (s, 3H), 4.55-4.82 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.04 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.45 (td, J=7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.76 (dd, J=7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H).

ESI-Mass; 436 [M⁺+H]

実施例 1 1 6

2-(2-ブロモフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.75 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.80 (dd, $J=9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J=7.4$ Hz, 0.4 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

実施例 117

4-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3(2H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.83 (dd, $J=9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.86-6.94 (m, 3H), 7.03 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.75 (dd, $J=7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H).

ESI-Mass; 418 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 118

2-(2-プロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3(2H)-オン

前記実施例 92 に記載の方法に準じて標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.16 (m, 1H), 5.25-5.51 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 7.59-7.74 (m, 4H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 8.63-8.66 (m, 1H).

ESI-Mass; 408 [$\text{M}^+\text{+H}$]

実施例 119

2-フェニル-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3(2H)-オン

119-1) N-メトキシカルボニル-N-フェニルグリシン

N-フェニルグリシン (7.2 g) を t-ブチルメチルエーテル (120 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (105 ml) を加えた。0℃に冷却し、激しく攪拌しながらクロロ炭酸メチル (6 ml) を滴下した後、室温にて一晩攪拌し

た。有機層を除き、水層に飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、無色結晶の標題化合物（9.1 g、92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.27 (brs, 3H), 4.39 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 5H).

119-2) N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノ-2-エタノール

N-メトキシカルボニル-N-フェニルグリシン（395 mg）を無水テトラヒドロフラン（50 ml）に溶解し、0℃に冷却し、窒素雰囲気下、1.0 M ボラン-テトラヒドロフラン複合体テトラヒドロフラン溶液（2.4 ml）を滴下した。0℃にて2時間攪拌した後に、1.0 M ボラン-テトラヒドロフラン複合体テトラヒドロフラン溶液（2.4 ml）をさらに滴下した。この操作2回繰り返し、0℃にて4時間攪拌したのち、メタノール（40 ml）を滴下して、同温にて2分間攪拌した後、減圧下濃縮した。酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮し、無色油状の標題化合物（420 mg、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.68 (brs, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.83 (dt, 2H), 7.15-7.39 (m, 5H).

119-3) N-メトキシカルボニル-N-フェニル-アミノアセトアルデヒド

N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノ-2-エタノール（420 mg）をジメチルスルホキシド（13 ml）に溶解し、トリエチルアミン（5 ml）を加え、0℃に冷却した。同温にて激しく攪拌しながら、サルファートリオキサイド（500 mg）を少しずつ加え、室温にて一晩攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、褐色油状の標題化合物（191 mg、46%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 3.72 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.24-7.39 (m,

5H), 9.70 (s, 1H).

119-4) N-フェニル-2-(N'-フェニル-N'-メトキシカルボニルアミノ)エタンヒドラゾノイルブロミド

N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノアセトアルデヒド (500 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン (280 mg) を加え、窒素雰囲気下一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣として得られた N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノアセトアルデヒドフェニルヒドラゾンから Tetrahedron Vol. 52, p661-668, 1996 の方法に従い、赤褐色油状の標題化合物 (158 mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.75 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.22-7.38 (m, 8H), 7.68 (s, 1H).

119-5) (Z)-2-(N-フェニル-N-メトキシカルボニルアミノ)-2-アセチルピリミジンフェニルヒドラゾン

N-フェニル-2-(N'-フェニル-N'-メトキシカルボニルアミノ)エタンヒドラゾノイルブロミド (158 mg) をキシレン (10 ml) に溶解し、2-トリノルマルブチルスタンニルピリミジン (241 mg) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (25 mg) とヨウ化銅 (5 mg) を加え、窒素雰囲気下 110℃ にて 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、褐色結晶の標題化合物 (37 mg, 23%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.73 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 4H), 8.81 (d, 2H), 13.30 (s, 1H).

119-6) (E)-2-(N-フェニル-N-メトキシカルボニルアミノ)-2-アセチルピリミジンフェニルヒドラゾン

(Z)-2-(N-フェニル-N-メトキシカルボニルアミノ)-2-アセチルピリミジンフェニルヒドラゾン (5 mg) を 0℃ にて 4 N 塩酸-酢酸エチル (0.5

m l) に溶解し、室温にて 2 分間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応液を中和した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し褐色結晶の標題化合物（5 mg）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.74 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 2H), 8.49 (d, 2H), 10.45 (s, 1H).

119-7) 2-フェニル-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

(E)-2-(N-フェニル-N-メトキシカルボニルアミノ)-2-アセチルピリミジンフェニルヒドラゾン (5 mg) をエタノール (3 ml) に溶解し、0℃にてナトリウムエチラート (1.1 mg) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。110℃で 1 分間加熱した後、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、無色結晶の標題化合物（2 mg）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.12 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.51-7.57 (m, 4H), 8.85 (d, 2H).

前記実施例 85 に準じて実施例 120 乃至 126 の標題化合物を合成した。

実施例 120

2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-ピフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.20 (brs, 2H), 7.19-7.75 (m, 15H), 8.11 (d, 1H), 8.57-8.59 (m, 1H).

実施例 121

2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.23(brs, 2H), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.47 (td, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 8.38 (t, 1H), 8.60 (m, 1H).

ESI-Mass; 452 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 1 2 2

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (4-フルオロフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.12 (brs, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H).

実施例 1 2 3

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (3-ホルミルフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 5.20 (brs, 2H), 7.18-7.34 (m, 2H), 7.46 (td, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.56-7.70 (m, 3H), 7.83 (ddd, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.11 (dt, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 10.03 (s, 1H).

実施例 1 2 4

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (3-トルイル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 5.13 (brs, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.44 (td, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H).

実施例 1 2 5

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (4-チオメトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.50 (s, 3H), 5.13 (brs, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.70-7.76 (m, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H).

実施例 1 2 6

2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-クロロピリジン-5-イル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.18 (brs, 2H), 6.99-8.11 (m, 10H), 8.56-8.60 (m, 1H).

実施例 1 2 7

2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-ニトロフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

前記実施例 8 7 に準じ、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (3-ニトロフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オンから標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.24 (brs, 2H), 7.36 (ddd, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.69-7.81 (m, 4H), 7.90 (ddd, 1H), 8.12 (ddd, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.60 (ddd, 1H).

ESI-Mass; 399[M⁺+H]

実施例 1 2 8

2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-アミノフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン

2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (3-ニトロフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) - オン (15mg) をメタノール (3ml) に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末 (含水晶) (21mg) を加え、水素雰囲気下4時間室温にて攪拌した。パラジウム-カーボン粉末を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、無色結晶の標題化合物 (13mg) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 3.72 (brs, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.58 (ddd, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.73-7.78 (m, 3H), 8.20 (dt, 1H), 8.58 (ddd, 1H).

ESI-Mass 369 [M⁺+H]

実施例 1 2 9

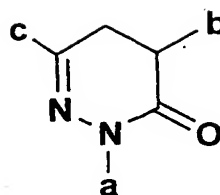
2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリミジル) - 4, 5 -
ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オン

前記実施例 1 1 9 に準じ、標題化合物を合成した。

















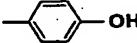








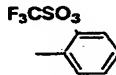










¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 5.18(brs, 2H), 7.25(tt, 1H), 7.28-7.44(m,
5H), 7.47-7.51(m, 3H), 7.65(dd, 1H), 8.84(d, 2H).

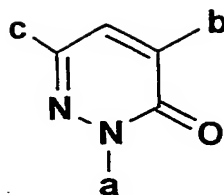
ESI-Mass; 364 [M⁺+H]

前記実施例化合物の化学構造式を以下に示す。表中の各記号は、表の標題に掲げられた一般構造式中の置換基の記号と対応する。各置換基は、表中の構造式に見られる置換基を有しない末端を有する単結合を介して、直接結合する。なお、表中で用いられる「Me」とはメチル基を示す。














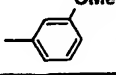


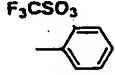



















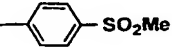


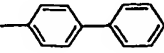




実施例	a	b	c
1			
2			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
24			

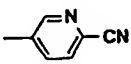











実施例	a	b	c
25			
26			
27			
28			
29			
30			
33			
34			
38			
39			
41			
76			

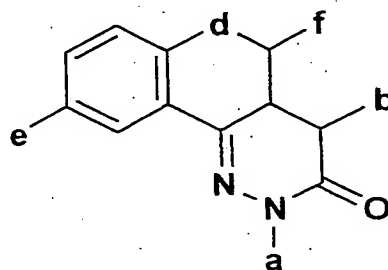












実施例	a	b	c
3			
4			
5			
2 3			
3 1			
3 2			
3 5			
3 6			
3 7			
4 0			
4 2			
4 3			
4 4			

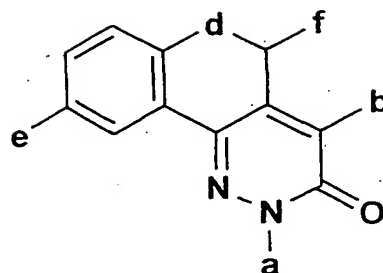
実施例	a	b	c
4 5			
4 6			
4 7			
5 1			
5 2			
5 5			
5 6			
5 9			
6 0			
6 1			
6 3			
6 4			
6 5			
6 6			

実施例	a	b	c
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
79			
80A			
80B			

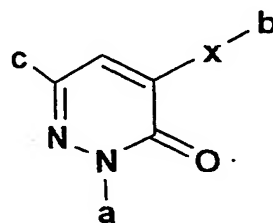
実施例	a	b	c
81A			
81B			
82			
83			



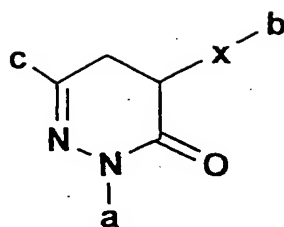
実施例	a	b	d	e	f
6			O	H	H
8			O	H	H
48			O	F	H
49			O	H	H
50			O	H	H



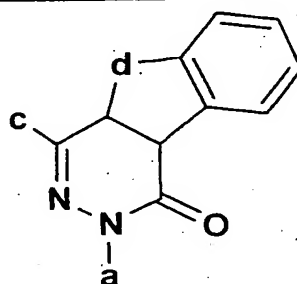
実施例	a	b	d	e	f
7			O	H	H
9			O	H	H
5 3			O	F	OH
5 4			O	F	H
5 7			O	H	H
5 8			O	H	H



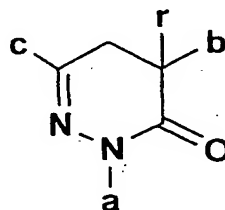
実施例	a	b	c	x
1 0				-CH ₂ -
1 2				
6 2				



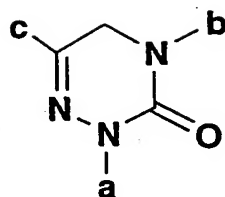
実施例	a	b	c	x
1 1				


































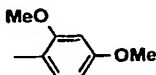










実施例	a	c	d
1 3			O

















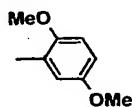


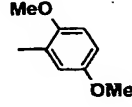








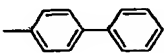


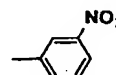


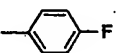


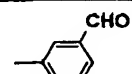







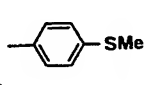


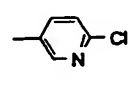


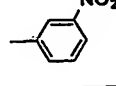


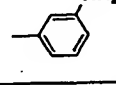


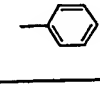

実施例	a	b	c	r
7 7				Me
7 8				Me
8 4				Me



実施例	a	b	c
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			

実施例	a	b	c
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			

実施例	a	b	c
1 1 1			
1 1 2			
1 1 3			
1 1 4			
1 1 5			
1 1 6			
1 1 7			
1 1 8			
1 1 9			
1 2 0			
1 2 1			
1 2 2			
1 2 3			

実施例	a	b	c
1 2 4			
1 2 5			
1 2 6			
1 2 7			
1 2 8			
1 2 9			

上記実施例の中でも特に好ましい化合物をあげると、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2,3,4,4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-ヨードフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3,4,

4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,3-c]ピリダジン-3-オン、4-(4-メトキシベンジル)-6-フェニル-2-(2-トルイル)-3(2H)-ピリダジノン、2,6-ジフェニル-4-(a-ヒドロキシ-2-ピコリル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(4-モルホリノエチルアミノカルボニル)-6-フェニル-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジノ[4,5-b]ベンゾフラン-3-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ブロモ-6-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ヨードフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4,6-ジフェニル-2-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-シアノフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-メトキシフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ

- 3 (2H) -ピリダジノン、4-フェニル-2-(2-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-フルオロフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-ジメチルアミノエトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-6-(2-ジメチルアミノエトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-[3-(2-ピコリルオキシフェニル)]-6-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3 (2H) -ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-4-(3-プロモ-6-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)

-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-
 -ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-
 -シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、4-(2-
 -ブロモフェニル)-2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2-
 H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-9-フルオロ-4-フェニル
 -2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピ
 リダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,
 3, 4, 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジ
 ン-3-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4,
 4a-テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-
 オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-
 -ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-
 -メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-
 (2-シアノフェニル)-9-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-フェニル-2, 3-
 ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、2-
 (2-シアノフェニル)-9-フルオロ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5
 H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、2-フェニル-6-
 -(2-ピリジル)-4-(2-トリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル)-
 -3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-フェニル-6-
 (2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-
 -(3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]
 ピリダジン-3-オン、2-(2-ヨードフェニル)-4-(3-ピリジル)-2,
 3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、
 2-フェニル-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリ
 ダジノン、4-(2-ブロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-
 3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ピリジル)-
 -6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-クロロフェニル)-
 -4-(4-モルホリノエチルアミノカルボニル)-6-フェニル-3(2H)-

ピリダジノン、2-(2-ニトロフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-
ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(3-トルイル)-4-(3-ピリ
ジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(4-メタンス
ルホニルフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)
-ピリダジノン、2-(4-ビフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピ
リジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ナフチル)-4-(3-ピリジ
ル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(3,4-メチレ
ンジオキシフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)
-ピリダジノン、2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3-ピリジル)-6
-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-
4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-
ピリジル)-4-(2-ピリジル)-6-(2-メトキシフェニル)-3(2H)
-ピリダジノン、2-(3-ホルミルフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2
-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(チオフェン-3-イル)-4-
(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(3
-ピリジル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、
2-(3-ピリジル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3(2H)-ピ
リダジノン、2-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-
ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、4-メチル-2,4,
6-トリフェニル-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-ブ
ロモフェニル)-4-メチル-4,6-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-3(2H)
-ピリダジノン、2-(3-ピリジン-1-オキシド)-4-フェニル-6-(2
-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-5-イル)
-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-
シアノピリジン-3-イル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3(2H)
-ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-5-イル)-4-フェニル-6-(2
-ピリミジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノピリジン-3-イ
ル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-3(2H)-ピリダジノン、2-

(2-シアノフェニル) - 4-フェニル - 6 - (2-ピラジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4-フェニル - 6 - (チアゾール - 2-イル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4-メチル - 4, 6-ジフェニル - 4, 5-ジヒドロ - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4-フェニル - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 4-フェニル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4-フェニル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 4-フェニル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4-フェニル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (2, 5-ジヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、4 - (2, 5-ジヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-シアノフェニル) - 4 - (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3 (2H) - オン、2 - (2-シアノフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 4-フェニル - 4, 5-ジヒドロ - 1, 2, 4-トリアジン - 3

(2H) -オン、4-(2-シアノフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-
2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、
2-(2-シアノフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(2-ピリジ
ル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2
-シアノフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ
1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-6-
(2-ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,
4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピ
リジル)-4-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-
3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(3
-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、
4-(2-シアノフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4,5-ジ
ヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-フェニル-6-(2-
ピリジル)-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-ト
リアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)
-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-
3(2H)-オン、4-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-フェニル-6-(2
-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、
2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(チオフェ
ン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、
2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ
-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-6
-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-ト
リアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-シアノフ
ェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-
3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4,6-ジフェニル-4,5-
ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、4-(2-ブロモフェ
ニル)-2,6-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2

H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-6-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、4-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、4-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-フェニル-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-ビフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ホルミルフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-トルイル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-チオメトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-クロロピリジン-5-イル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-アミノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-クロロフ

エニル) - 4 - フェニル - 6 - (2 - ピリミジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 (2 H) - オンである。

試験例 1

AMPA 誘発神経細胞内カルシウム流入抑制作用

本発明にかかる化合物について、AMPA 誘発による神経細胞へのカルシウム流入抑制作用をラット胎児大脳皮質神経細胞初代培養系を用いて検討した。

＜培養条件＞胎生 18 日のラット脳より大脳皮質を切り出し、トリプシン、DNase で処理し、細胞を分散した。10% の血清を含む MEM にて細胞を浮遊し、培養ボトルに播種しアストロサイトを増殖させた。そのアストロサイトをさらにトリプシンで再分散し 96 穴のプレート上に播種した。1 週間の培養後にアストロサイトが底面を覆い尽くしたのを確認し、その上に、前述の方法で分散した大脳皮質神経細胞を播種した。24 時間後培地交換後、さらに 1 週間培養した後、1 マイクロモラーの MK-801 を含む培地に変更した。8 日ないし 10 日以上培養した神経細胞を使用した。

＜試験方法＞細胞内へのカルシウム流入をカルシウム感受性の蛍光色素である Fura2-AM を使用して測定した。Fura2-AM を含む培地で 1 時間時間処理し、細胞内に取り込ませた後に、1 μ M の MK-801 を含む Tyrode 溶液に交換し、2 μ M の AMPA で刺激を行った。細胞に流入したカルシウム量の変化は励起波長 340 / 380 nm における蛍光強度変化として測定した。被験化合物の効果は化合物を含まない Tyrode 溶液に添加した AMPA で生じる反応を対照として評価した。対照化合物として、GYKI 52466 (Le Peillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992) を使用した。

＜結果＞本発明にかかる化合物 (I) は、AMPA 誘発神経細胞内カルシウム流入を有意に抑制した (表 1)。なお、GYKI 52466 の IC₅₀ は 9.02 μ M であった。

表 1

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.1	42	0.1	91	0.3
2	0.1	43	0.1	92	0.1
3	0.2	44	0.2	93	0.03
4	0.06	45	0.2	94	0.9
5	6.7	46	0.3	95	0.05
6	0.1	47	0.2	96	0.6
7	0.2	48	0.1	97	0.7
8	0.1	49	0.07	98	0.4
9	0.02	50	0.1	99	0.07
11	9.9	51	0.8	100	0.05
12	3.9	52	0.2	101	0.1
13	0.3	53	0.5	102	0.1
14	0.2	54	0.1	103	0.1
15	0.2	55	0.8	104	0.5
16	0.7	56	0.2	105	0.2
17	0.2	57	0.2	106	0.1
18	0.1	58	0.4	107	0.3
19	0.06	59	0.6	108	4.0
20	0.1	60	0.2	109	0.3
21	0.5	61	0.3	110	0.1
22	2.7	62	4.0	111	0.4
23	0.1	63	0.3	112	0.3
24	0.06	64	0.7	113	7.1
25	0.2	70	0.8	115	7.2
26	0.3	73	1.1	118	0.03
27	0.04	74	0.9	119	4.3
28	0.1	75	0.7	121	0.4
29	0.1	76	6.2	122	0.2
30	0.2	79	7.2	123	0.3
31	0.9	80A	7.1	124	0.2
32	0.1	80B	0.2	125	0.6
33	0.07	81B	0.7	127	0.4
34	0.3	82	1.2	128	0.1
35	3.0	83	0.6	129	3.0
36	4.6	85	0.2		
37	0.1	86	0.1		
38	0.4	87	0.05		
39	0.05	88	0.1		
40	0.1	89	5.0		
41	0.03	90	0.9		

試験例 2

抗AMPA誘発痙攣作用

被験化合物を0.5%のメチルセルロース溶液あるいはセサミオイルに懸濁し、雄性ddy系統マウスに経口投与(25mg/kg)により処置した。経口投与30分または1時間後にAMPAを側脳室内に持続的に注入(2nmol/ μ l/min/mouse)して痙攣を惹起した。効果はAMPA持続注入により痙攣が起きるまでの時間延長作用により判定した。

＜結果＞本発明にかかる化合物(I)は、優れた抗AMPA誘発痙攣作用を示した。例えば、実施例9, 29, 45, 59, 88, 97, 100, 102および103の標題化合物はAMPA誘発痙攣を有意に抑制した。

試験例 3

中大脳動脈閉塞モデル

本発明にかかる化合物について、脳血管障害急性期治療における有用性は以下の試験で確認した。即ち、雄性Sprague Dawleyラットの外頸動脈より内頸動脈を経て、先端を炎にてつぶした4-0規格のナイロン縫合糸を内頸動脈分岐より17mm挿入する事により、中大脳動脈領域の脳血流を遮断し、脳梗塞を作成した(Zea Longa et al., Stroke 20:84-91, 1989)。脳梗塞の大きさは脳の2mm厚の横断切片を作成し、TTC染色により染色されない部分の面積を測定する事により評価した。被験物質の効果は、このモデルにおいて、溶媒処置群と被験物質処置群間の梗塞巣サイズを比較する事によって行った。

その結果、本発明にかかる化合物(I)は、脳血管障害急性期の治療剤として優れた作用を示した。

試験例 4

抗メタンフェタミン作用

被験化合物を投与したラット又はマウスに(S)-(+)-N, α -ジメチルフェネチルアミン(以下、「メタンフェタミン」という。)を腹腔内投与し、自発運動測定装置(東洋産業(株)SCANET SV-10)を用いて、自発運動量を測定した。メタンフェタミンによる自発運動の亢進作用抑制を指標として、精神分裂病治療薬

としての活性を評価した (K. E. Vanover, Psychopharmacology 136:123-131, 1998)。被験物質の作用は溶媒投与群と比較して自発運動量亢進の抑制作用により確認した。

その結果、本発明にかかる化合物 (I) は、優れた抗メタンフェタミン作用を示した。

試験例 5

丘間切断誘発筋固縮モデル

ラットの上丘と下丘の間を電気凝固する事により、前後肢の筋緊張の亢進した動物モデルを作成した。このモデルにおける後肢を前後に動かした際に生じる筋放電の増強を抑制する作用を基に筋弛緩作用を評価した。被験物質の効果は被験物質投与前の筋放電量と投与後の筋放電量の変化によって確認した。

本発明にかかる化合物 (I) は、優れた筋弛緩作用を示した。

試験例 6

Light dark試験

トンネルで繋がった明暗の二つの箱からなる暗箱にマウスを入れ、その後5分間のマウスの行動に関し、以下の項目を記録した。

1. 明箱内に滞留した時間
2. 明箱、暗箱間を行き来した回数
3. 明箱入り口まできた回数

被験化合物の抗不安作用は、溶媒投与群に対して、明箱内に滞留した時間の延長、明暗間を行き来した回数の増加、明箱入り口まできた回数の増加として検出した

(Hascoeδ, Bourin M, Pharm. Biochem. Behav. 60:645-653, 1998)。

本発明にかかる化合物 (I) は、優れた抗不安作用を示した。

試験例 7

6-ヒドロキシドパミン誘発黒質線条体破壊モデル

6-Hydroxydopamine (6-OHDA) を脳室内に注入することにより片側黒質神経細胞を破壊したラットに、L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) 10 mg / kg (一日二回) を連日腹腔内投与する事により、被脳障害反対側への回転運動

の増強を引き起こした (C.Marin et al., Synapse 36(4):267-274, 2000)。このラットに溶媒、あるいは被験化合物を投与したのちにL-DOPAを投与し、惹起される回転運動に対する影響を調べた。

被験物質である本発明化合物 (I) は、L-DOPAの投与後初期の回転運動最大値を示すまでの時間を遅延させ、最大回転数の半分以上の回転を示している時間を増加させた。

試験例 8

酢酸ライシング法

マウス腹腔内に、0.6%酢酸生理食塩液を注射する事により、下半身のよじり運動や腹部をへこませて後肢を伸展させる苦悶症状を惹起させた。被験化合物および溶媒を投与した後に、酢酸生理食塩液を腹腔内注射して、その後に生じるこれらの異常な行動の観察時間内 (酢酸投与後5-15分間) での回数を比較する事により化合物の鎮痛効果を評価した (久保田和彦編 基礎薬理学実験 南江堂 45-47)。

その結果、本発明にかかる化合物 (I) は、異常行動の回数を有意に抑制し、優れた鎮痛作用を有することを確認することができた。

試験例 9

シスプラチン誘発嘔吐モデル

フェレットに静脈注射用のカテーテルを埋込み、術後回復させた。その後、cis-diamminedichloroplatinum (cisplatin) 10mg/kgを静注する事により嘔吐反応を引き起こした (A.Fink-Jensen et al., Neuroscience Letters 137:173-177, 1992)。あらかじめ被験化合物あるいは溶媒を処置したフェレットに cisplatin (10mg/kg) を静注し、その後観察ケージにフェレットを入れ、240分間の観察期間に律動的な腹部の収縮 (嘔吐と定義) が起きる間での時間 (潜時) と、回数について測定した。

その結果、本発明にかかる化合物 (I) は潜時と嘔吐回数を有意に減少させた。

試験例 10

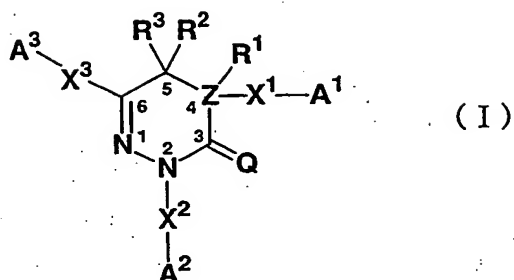
実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル

チャールス・リバー社から入手した雌性Lewisラット (205 ± 10 g) を環境制御条件 (明暗サイクル 午前6時-午後6時; $22-24^{\circ}\text{C}$; 湿度 $45-55\%$) および自由摂食・飲水下、1 ケージ当たり2匹ずつ飼育した。被験動物群は、9乃至12匹の動物により構成された。ラットは、 $50\mu\text{g}$ のモルモット ミエリン塩基性タンパク質 (最終濃度 2mg/ml) および結核菌H37Ra (最終濃度 5.5mg/ml ; Difco Laboratories社) を含有する完全フロイントアジュバント (シグマ-アルドリッチ社) からなる接種液20乃至 $50\mu\text{l}$ を後肢に免疫した。被験動物については、毎日体重測定と観察を行い、症状は(0) = 症状なし; (1) = 尾の弛緩と体重減少; (2) = さらなる体重減少を伴う後肢筋緊張低下; (3) = 後肢の完全麻痺; (4) = 前肢、後肢の対麻痺; (5) = 死亡としてスコア化された。付け加えて、尾の末梢側半分の弛緩を示した動物は(0.5); 後肢片側の麻痺は(2.5); 前肢脱力を伴う後肢の完全麻痺は(3.5)、として計数化された。薬物投与の期間中 (免疫後10ないし16日)、被験動物は症状スコアに対するいかなる急性効果を排除するため、媒体あるいは化合物を投与してから15時間後にスコア化した。被験化合物は、簡易型ホモジェナイザー (2分間) を用いて 0.5% のメチルセルロースに溶解あるいは懸濁させた。メチルセルロース媒体 (2.5ml/kg) 又は 5 、 10 、 20mg/kg の化合物を経口投与にてラットに与えた。

<結果>実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて、本発明にかかる化合物 (I) は、媒体投与群と比較し優れた効果を示した。

請求の範囲

1. 式



[式中、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_3 - $_8$ シクロアルキル基、 C_3 - $_8$ シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_6 - $_{14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、QはO、SまたはNHを、ZはCまたはNを、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立に単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン基、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^4)$ 、 $CO-$ 、 $-CON(R^5)-$ 、 $-N(R^6)CH_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-N(R^8)SO_{0-2}-$ 、 $-SO_{0-2}N(R^9)-$ 、 $-CH_2SO_{0-2}-$ 、 $-SO_{0-2}CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-N(R^{10})CON(R^{11})-$ 、 $-N(R^{12})CS-N(R^{13})-$ または $-SO_{0-2}-$ [式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立に水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。] を、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立に水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示すか、或いは、 CR^2-ZR^1 が $C=C$ で表わされる炭素炭素二重結合を形成するように R^1 と R^2 どうし結合してもよく [ただし、ZがNのとき R^1 は不對電子対を示す。]、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基を示すか、或いは、 A^1 上または A^3 上のいずれかの原子と結合して当該原子と

もにそれぞれ置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環または置換されていてもよい5乃至8員複素環を形成してもよい[ただし、(1)ZがNで、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、(2)ZがNで、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o 、 p -ジメチルフェニル基で、 A^2 が o -メチルフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、または、(3)ZがNで、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o -メチルフェニル基で、 A^2 が p -メトキシフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、 R^2 および R^3 のうち少なくとも1つは水素原子でない基を示す]。ただし、上記定義において、下記(1)乃至(20)の場合の化合物は除かれる。

(1)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^1 が $-CH_2CH_2-$ で、 A^1 が p -クロロフェニル基で、 A^2 が p -ブロモフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基、 p -トルイル基または p -メトキシフェニル基である場合、

(2)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ で、 A^2 が[4-(m -クロロフェニル)]ピペラジニル基で、且つ、 A^1 および A^3 がフェニル基である場合、

(3)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、

(4)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 および A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 が p -トルイル基または p -メトキシフェニル基である場合、

(5)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^2 および A^3 がフェニル基で、且つ、 A^1 が p -メトキシフェニル基、 N -ピペラジニル基、 N -ピペリジニル基または N -モルフォリニル基である場合、

(6)部分構造 ZR^1-CR^2 が $C=C$ で、 R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基、且つ、 A^3 が3, 4-ジクロロフェニル基である場合、

(7)ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、且つ、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、

(8) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 および A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がp-トルイル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、3-メトキシ-4-ヨードフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、9-アントラセニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基または4-メチル-3-ヨードフェニル基である場合、

(9) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基、p-ブロモフェニル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基または3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、

(10) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4-ジメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基または4-メチル-3-ブロモフェニル基である場合、

(11) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基または3, 4-ジクロロフェニル基である場合、

(12) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^3 が3, 4-ジクロロフェニル基で、且つ、 A^2 が4-ニトロフェニル基または2, 4-ジニトロフェニル基である場合、

(13) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 5-ジメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がp-ジフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基または3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、

(14) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 がp-ブロモフェニル基で、且つ、 A^1 がp-トルイル基、p-エチルフェニル基またはp-イソプロピルフェニル基である場合、

(15) ZがCで、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、

A²がフェニル基で、且つ、A¹およびA³がp-メトキシフェニル基または3, 4-ジメチルフェニル基である場合、

(16) ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹がp-トルイル基で、A³がフェニル基で、且つ、A³がp-クロロフェニル基である場合、

(17) ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹およびA³がフェニル基で、且つ、A²が1-メチルピペリジン-4-イル基である場合、

(18) ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹が2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -ピリミジントリオン-5-イル基で、A²がフェニル基で、且つ、A³が3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、

(19) ZがCで、R¹、R²およびR³が水素原子で、X¹、X²およびX³が単結合で、A¹およびA³が2, 4-ジメチルフェニル基で、且つ、A²が2, 4-ジニトロフェニル基である場合、

(20) ZがNで、X¹が-NHCO-で、R²およびR³が水素原子で、X²およびX³が単結合で、A¹、A²およびA³がフェニル基である場合。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

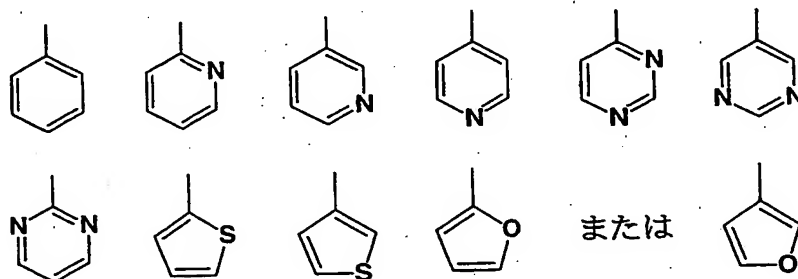
2. A¹、A²および/またはA³がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基または5乃至14員非芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. A¹、A²およびA³がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. A¹、A²およびA³がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサ

ゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい式



で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. X^1 、 X^2 および X^3 がそれぞれ独立に(1)単結合、(2)下記置換基群aより選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基もしくは C_{2-6} アルキニレン基、(3)-NH-、(4)-O-、(5)-N(R^4)CO-、(6)-CON(R^5)-、(7)-N(R^6)CH₂-、(8)-CH₂N(R^7)-、(9)-CH₂CO-、(10)-COCH₂-、(11)-N(R^8)SO₀₋₂-、(12)-SO₀₋₂N(R^9)-、(13)-CH₂SO₀₋₂-、(14)-SO₀₋₂CH₂-、(15)-CH₂O-、(16)-OCH₂-、(17)-N(R^{10})CON(R^{11})-、(18)-N(R^{12})CS-N(R^{13})-または(19)-SO₀₋₂-[式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ前記請求項1記載の定義と同意義を示す。]で、 A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、下記置換基群bから選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルケニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a>水酸基、ハロゲン原子およびシアノ基からなる群；

<置換基群b>(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトリル基、(4)ニトロ基、(5)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、 $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基、(6) C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基および水酸基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基または C_{2-6} アルキニルオキシ基、(7)水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、TBDMSオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基および C_{1-6} アルキルカルバモイル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基または C_{2-6} アルキニルチオ基、(8) C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、 C_{2-6} アルケニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、 C_{2-6} アルキニルアミノ基、ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基からなる群より選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9) C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{2-6} アルケニルカルボニル基および C_{2-6} アルキニルカルボニル基からなる群より選ばれる1または2個の基で置換されていても

よいアミノ基、(10) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(11) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(12) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(13) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(14) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、(15) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または C_{3-8} シクロアルケニル基、(18)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、(20)水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基からなる群より選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、および、(21)チオール基からなる群。

7. A^1 、 A^2 および/または A^3 の置換基がそれぞれ独立に水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基またはニトロ基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. QがOである請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. X^1 、 X^2 および X^3 がそれぞれ独立に単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. R^1 、 R^2 および/または R^3 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12. R^1 、 R^2 および/または R^3 が水素原子である請求項1記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの水和物。

13. R^1 と R^2 の結合により部分構造 ZR^1-CR^2 が式 $C=C$ で表される炭素炭素二重結合を形成している請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14. R^3 が、 A^1 上の原子と結合して当該原子および X^1 とともに環を形成している請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

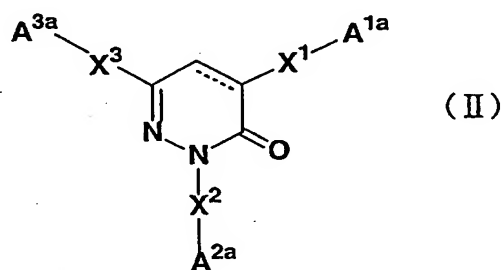
15. R^3 が、 A^3 上の原子と結合して当該原子および X^3 とともに環を形成している請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16. R^3 が形成する環が、(1)置換されていてもよい C_{5-8} 炭化水素環または(2)酸素原子を含有し且つ更に置換されていてもよい5乃至8員複素環である請求項14または15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17. X^3 が単結合である請求項14乃至16のいずれか1項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18. A^1 、 A^2 および/または A^3 の置換基の結合位置が、それぞれ、 X^1 、 X^2 および X^3 と結合する A^1 、 A^2 および/または A^3 上の炭素原子の α 位である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19. 式



[式中、 A^{1a} 、 A^{2a} および A^{3a} はそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記請求項1記載の定義と同意義を、部分構造

は単結合または二重結合を示す。ただし、前記定義において、下記(1)と(2)の場合の

化合物は除かれる。

(1)部分構造

が炭素炭素二重結合で、 R^3 が水素原子で、且つ、下記(1a)乃至(1f)の場合：

(1a) X^1 が $-CH_2CH_2-$ で、 A^1 がp-クロロフェニル基で、 A^2 がp-ブロモフェニル基で、 A^3 がフェニル基、p-トルイル基またはp-メトキシフェニル基である場合、

(1b) X^2 が $-CH_2CH_2CH_2-$ で、 A^2 が[4-(m-クロロフェニル)]ピペラジニル基で、 A^1 および A^3 がフェニル基である場合、

(1c) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、

(1d) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 および A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 がp-トルイル基もしくはp-メトキシフェニル基である場合、

(1e) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^2 および A^3 がフェニル基で、且つ、 A^1 がp-メトキシフェニル基、N-ピペラジニル基、N-ピペリジニル基もしくはN-モルフォリニル基である場合、

(1f) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、且つ、 A^3 が3, 4-ジクロロフェニル基である場合、

(2)部分構造

が単結合で、 X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、且つ、下記(2a)乃至(2m)の場合：

(2a) A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、

(2b) A^1 および A^2 がフェニル基で、 A^3 がp-トルイル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、3-メトキシ-4-ヨードフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、9-アントラセニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基もしくは4-メチル-3-ヨードフェニル基である場合、

(2c) A^1 が3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル基で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 がフェニル基、p-ブロモフェニル基、p-クロロフェニル基、p-メトキシフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジメ

チルフェニル基もしくは3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、

(2d) A^1 が2, 4-ジメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 がフェニル基、p-トルイル基、3, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基もしくは4-メチル-3-ブロモフェニル基である場合、

(2e) A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 がフェニル基もしくは3, 4-ジクロロフェニル基である場合、

(2f) A^1 が2, 4, 6-トリメチルフェニル基で、 A^3 が3, 4-ジクロロフェニル基で、 A^2 が4-ニトロフェニル基もしくは2, 4-ジニトロフェニル基である場合、

(2g) A^1 が2, 5-ジメチルフェニル基で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 がp-ジフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基もしくは3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、

(2h) A^2 がフェニル基で、 A^3 がp-ブロモフェニル基で、 A^1 がp-トルイル基、p-エチルフェニル基もしくはp-イソプロピルフェニル基である場合、

(2i) A^2 がフェニル基で、 A^1 および A^3 がそれぞれ独立にp-メトキシフェニル基もしくは3, 4-ジメチルフェニル基である場合、

(2j) A^1 がp-トルイル基で、 A^3 がフェニル基で、 A^2 がp-クロロフェニル基である場合、

(2k) A^1 および A^3 がフェニル基で、 A^2 が1-メチルピペリジン-4-イル基である場合、

(2l) A^1 が2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -ピリミジントリオン-5-イル基で、 A^2 がフェニル基で、 A^3 が3-メチル-4-クロロフェニル基である場合、

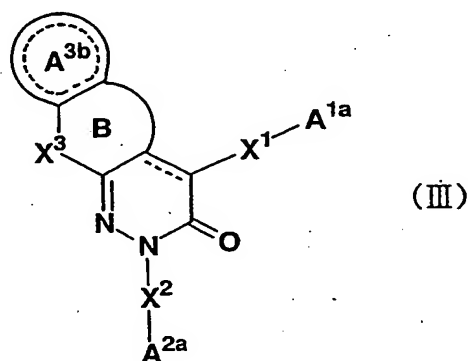
(2m) A^1 および A^3 が2, 4-ジメチルフェニル基で、 A^2 が2, 4-ジニトロフェニル基である場合。) で表される請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノ

リル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項 19 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21. X^1 、 X^2 および X^3 が単結合である請求項 19 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. 式



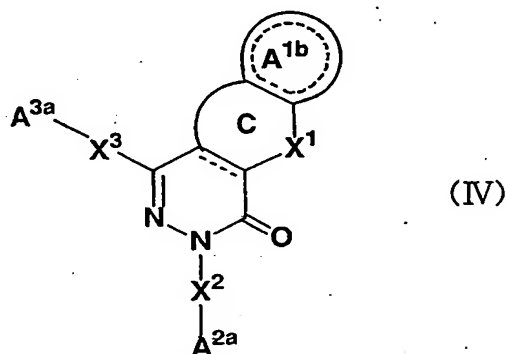
〔式中、 A^{1a} 、 A^{2a} および部分構造

はそれぞれ前記請求項 19 記載の定義と同意義を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記請求項 1 記載の定義とそれぞれ同意義を、環 A^{3b} はそれぞれ置換されていてもよい C_{6-8} 芳香族炭化水素環または5乃至8員芳香族複素環を、環Bは(1)置換されていてもよい C_{5-9} シクロアルカンもしくは C_{5-9} シクロアルケンまたは(2)N、OおよびSからなる群より選ばれる複素原子を含有し、且つ更に、置換されていてもよい5乃至9員非芳香族複素環を示す。〕で表わされる請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23. A^{1a} 、 A^{2a} および A^{3b} がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾ

オキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 式



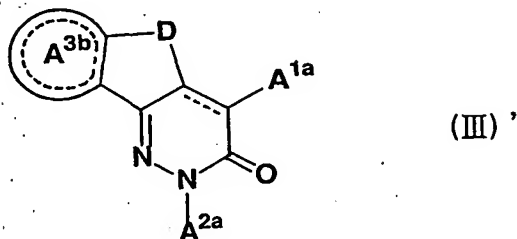
[式中、 A^{2a} 、 A^{3a} および部分構造

はそれぞれ前記請求項 19 記載の定義と同意義を、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記請求項 1 記載の定義とそれぞれ同意義を、環 A^{1b} はそれぞれ置換されていてもよい C_{6-8} 芳香族炭化水素環または 5 乃至 8 員芳香族複素環を、環 C は(1)置換されていてもよい C_{5-9} シクロアルカンもしくは C_{5-9} シクロアルケンまたは(2)N、O および S からなる群より選ばれる複素原子を含有し、且つ更に置換されていてもよい 5 乃至 9 員非芳香族複素環を示す。] で表わされる請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25. A^{1b} 、 A^{2a} および A^{3a} がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項 2

4記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

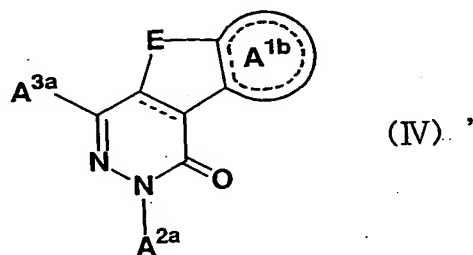
26. 式



〔式中、A^{1a}、A^{2a}、A^{3b}および部分構造

はそれぞれ前記請求項22記載の定義と同意義を、Dは—CH₂—、—(CH₂)₂—、—C=C—、—C≡C—、—O—、—OCH₂—、—CH₂O—、—SO₀₋₂—、—SCH₂—、—CH₂S—、—SOCH₂—、—CH₂SO—、—SO₂CH₂—、—CH₂SO₂—、—NR¹⁴—、—NR¹⁴CH₂—または—CH₂NR¹⁴—で表わされる基〔式中、R¹⁴は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換されてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基または置換されてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕を示し、更に、Dにおける置換可能な部位は置換されていてもよい。〕で表される請求項22記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

27. 式

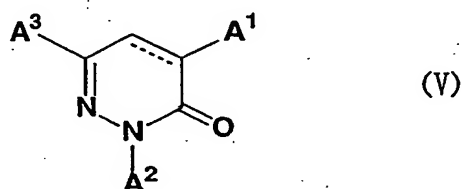


〔式中、A^{1b}、A^{2a}、A^{3a}および部分構造

はそれぞれ前記請求項24記載の定義と同意義を、Eは—CH₂—、—(CH₂)₂—

—、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_{0-2}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ 〔式中、 R^{14} は前記請求項26記載の定義と同意義を示す。〕を示し、更に、Eにおける置換可能な部位は置換されていてもよい。〕で表される請求項24記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

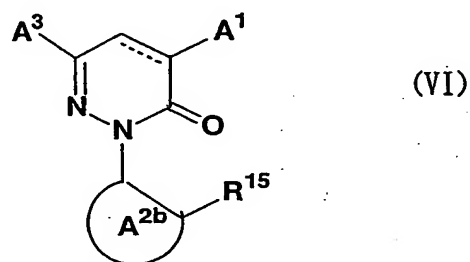
28. 式



〔式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 および部分構造

はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29. 式



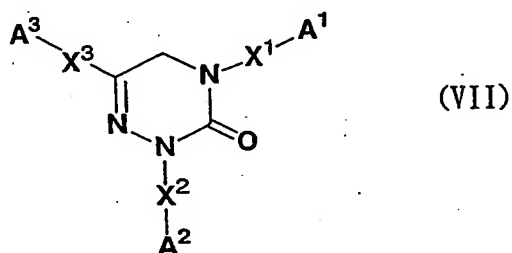
〔式中、 A^1 、 A^3 および部分構造

はそれぞれ前記定義に同意義を、環 A^{2b} はそれぞれ更に置換されていてもよい C_6 – $_{8}$ 芳香族炭化水素環または5乃至8員芳香族複素環を、 R^{15} は水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基またはトリフルオロメチル基を示す。〕で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩また

はそれらの水和物。

30. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、それぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基である請求項29記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

31. 式



〔式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ前記定義と同意義を示す。ただし、下記の(1)乃至(4)の場合の化合物は除かれる。〕

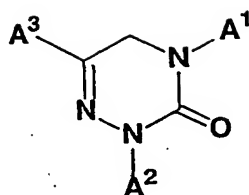
(1) X^1 が $-NHCO-$ で、 X^2 および X^3 が単結合で、且つ、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、

(2) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、且つ、 A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、

(3) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o 、 p -ジメチルフェニル基で、 A^2 が o -メチルフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、

(4) X^1 、 X^2 および X^3 が単結合で、 A^1 が o -メチルフェニル基で、 A^2 が p -メトキシフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合。〕で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

32. 式



(VIII)

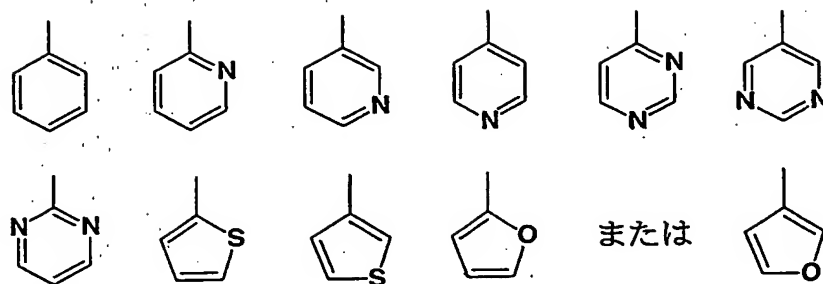
〔式中、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ前記請求項1記載の定義と同意義を示す。ただし、下記の(1)乃至(3)の場合の化合物は除かれる。〕

- (1) A^1 、 A^2 および A^3 がフェニル基である場合、
- (2) A^1 が o 、 p -ジメチルフェニル基で、 A^2 が o -メチルフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合、
- (3) A^1 が o -メチルフェニル基で、 A^2 が p -メトキシフェニル基で、且つ、 A^3 がフェニル基である場合。〕で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

33. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す請求項32記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

34. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、ジオキシニル基、アダマンチル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルフォリニル基を示す請求項32記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

35. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立にそれぞれ置換されていてもよい式

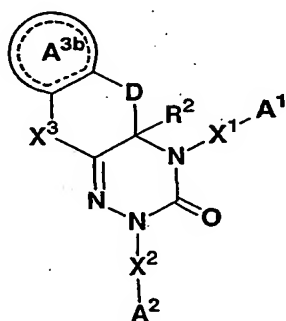


で表される基を示す請求項 3 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

36. A^1 、 A^2 および A^3 がそれぞれ独立に、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、ホルミル基およびニトロ基からなる群より選ばれる 1 個以上の基で置換されていてもよい請求項 3 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

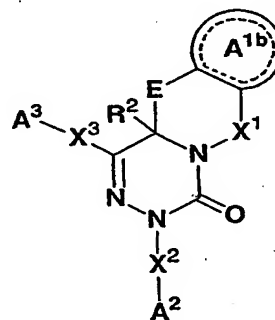
37. A^1 、 A^2 および/または A^3 における置換基の結合部位が、それぞれトリアジノン環と直結する A^1 、 A^2 および/または A^3 上の炭素原子の α 位である請求項 3 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

38. 式



(IX)

または



(X)

〔式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^{1b} 、 A^{3b} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 D 、 E および R^2 はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

39. 化合物が 2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン、2-(2

ープロモフェニル)ー4ー(3ーヒドロキシフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー
4, 5ージヒドロー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ープロモフェニル)ー4
ー[3ー(2ーヒドロキシエトキシ)フェニル]ー6ー(2ーピリジル)ー3 (2
H)ーピリダジノン、2ー(2ーシアノフェニル)ー4ー[3ー(2ーヒドロキシ
エトキシ)フェニル]ー6ー(2ーピリジル)ー3 (2H)ーピリダジノン、2ー
(2ープロモフェニル)ー6ー(2ーメトキシフェニル)ー4ー(2ーピリジル)
ー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ーシアノフェニル)ー4ーフェニルー2,
3, 4, 4aーテトラヒドロー5Hー(1)ベンゾピラノ[4, 3ーc]ピリダジ
ンー3ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)ー4ーフェニルー2, 3ージヒドロー
5Hー(1)ベンゾピラノ[4, 3ーc]ピリダジンー3ーオン、2ー(2ーヨー
ドフェニル)ー4ー(3ーピリジル)ー2, 3, 4, 4aーテトラヒドロー5Hー
(1)ベンゾピラノ[4, 3ーc]ピリダジンー3ーオン、2ー(2ーシアノフェ
ニル)ー4ー(3ーピリジル)ー2, 3ージヒドロー5Hー(1)ベンゾピラノ[4,
3ーc]ピリダジンー3ーオン、4ー(4ーメトキシベンジル)ー6ーフェニルー
2ー(2ートルイル)ー3 (2H)ーピリダジノン、2, 6ージフェニルー4ー(a
ーヒドロキシー2ーピコリル)ー4, 5ージヒドロー3 (2H)ーピリダジノン、
2ー(2ーシアノフェニル)ー4ー(4ーモルホリノエチルアミノカルボニル)ー
6ーフェニルー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2
ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー2Hーピリダジノ[4, 5ーb]ベンゾフラン
ー3ーオン、2ー(2ープロモフェニル)ー4ー(2ーメトキシフェニル)ー6ー
(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ーブ
ロモフェニル)ー4ー(4ーメトキシフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4, 5
ージヒドロー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ープロモフェニル)ー4ー(3
ーブromoー6ーメトキシフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロ
ー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ーヨードフェニル)ー4ー(2ーメトキシフ
ェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー3 (2H)ーピリダジノン、
4ー(2ーメトキシフェニル)ー2ーフェニルー6ー(2ーピリジル)ー4, 5ー
ジヒドロー3 (2H)ーピリダジノン、2ー(2ープロモフェニル)ー4ーフェニ

ル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-フェニル-6-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、4, 6-ジフェニル-2-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、4-(2-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、4-(2-シアノフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、4-(2-プロモフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-メトキシフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、4-フェニル-2-(2-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-フルオロフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-(2-ジメチルアミノエトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-6-(2-ジメチルアミノエトキシフェニル)-4-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-プロモフェニル)-4-[3-(2-ピコリルオキシフェニル)]-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノ

ン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(2-トリフルオロメチルスルホ
ニルオキシフェニル)-4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-
シアノフェニル)-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,
5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-
メトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、2-
(2-シアノフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-
4, 5-ジヒドロ-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-
4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジ
ノン、2-(2-シアノフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリジル)-3 (2
H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ブromo-6-メト
キシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-
シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-
ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-4-(2-シアノフェニル)-6-
(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、4-(2-ブromoフェニル)-2-
(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、
2-(2-シアノフェニル)-9-フルオロ-4-フェニル-2, 3, 4, 4a-
テトラヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、
2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4, 4a-テトラ
ヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-
ブromoフェニル)-4-(3-ピリジル)-2, 3, 4, 4a-テトラヒドロ-
5H-(1)ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-ブロ
モフェニル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-3 (2
H)-ピリダジノン、2-(2-ブromoフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-
6-(2-ピリジル)-3 (2H)-ピリダジノン、2-(2-シアノフェニル)-
9-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5H-(1)
ベンゾピラノ[4, 3-c]ピリダジン-3-オン、2-(2-シアノフェニル)-
9-フルオロ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5H-(1)ベンゾピラノ[4,
3-c]ピリダジン-3-オン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(2

ートリフルオロメチルスルホニルオキシフェニル) - 3 (2H) - ピリダジノン、
2 - (2-ブロモフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H)
- ピリダジノン、2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 2, 3-
ジヒドロ-5H- (1) ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-
(2-ヨードフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 2, 3-ジヒドロ-5H- (1)
ベンゾピラノ [4, 3-c] ピリダジン-3-オン、2-フェニル-4 - (3-ピ
リジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、4 - (2-ブロモ
フェニル) - 2-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、
2 - (2-ブロモフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3
(2H) - ピリダジノン、2 - (2-クロロフェニル) - 4 - (4-モルホリノエ
チルアミノカルボニル) - 6-フェニル-3 (2H) - ピリダジノン、2 - (2-
ニトロフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -
ピリダジノン、2 - (3-トルイル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジ
ル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (4-メタンスルホニルフェニル) - 4 -
(3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (4-
-ピフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピ
リダジノン、2 - (2-ナフチル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル)
- 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4 -
(3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (3,
4-ジクロロフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2
H) - ピリダジノン、2 - (2-シアノフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピ
リミジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (2-ピリジル) - 4 - (2-ピリ
ジル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (3-
ホルミルフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H)
- ピリダジノン、2 - (チオフェン-3-イル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2
-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (3-ピリジル) - 4-フェニル
- 6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (3-ピリジル) - 4
-フェニル-6 - (2-ピリミジル) - 3 (2H) - ピリダジノン、2 - (2-メ

トキシフェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、4-メチル-2, 4, 6-トリフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-ブロモフェニル) - 4-メチル-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2- (3-ピリジン-1-オキシド) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノピリジン-5-イル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノピリジン-3-イル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノピリジン-5-イル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリミジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノピリジン-3-イル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリミジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピラジル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノフェニル) - 4-フェニル-6 - (チアゾール-2-イル) - 3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-シアノフェニル) - 4-メチル-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-3 (2H) -ピリダジノン、2- (2-ブロモフェニル) - 4- (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-ブロモフェニル) - 4- (2-ヒドロキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-シアノフェニル) - 4- (2-メトキシフェニル) - 6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-ブロモフェニル) - 4-フェニル-6 - (2-ピリジル) - 4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-メトキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ヒドロキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-ブロモフェニル) - 6 - (2-ジメチルアミノエトキシフェニル) - 4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2- (2-ブロモフェニル) - 6 - (2

ーメトキシフェニル)ー4ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ー
トリアジンー3 (2H)ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2ーヒドロ
キシフェニル)ー4ーフェニルー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3
(2H)ーオン、2ー(2ーブロモフェニル)ー4ー(2, 5ージヒドロキシフェ
ニル)ー6ー(2ーヒドロキシフェニル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリ
アジンー3 (2H)ーオン、4ー(2, 5ージヒドロキシフェニル)ー6ー(2ー
ヒドロキシフェニル)ー2ーフェニルー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジ
ンー3 (2H)ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)ー4ー(2ーヒドロキシフェ
ニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3
(2H)ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2ーメトキシフェニル)ー
4ーフェニルー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)ーオン、
4ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2ーメトキシフェニル)ー2ーフェニルー4,
5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)ーオン、2ー(2ーシアノフ
ェニル)ー6ー(2ーメトキシフェニル)ー4ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒ
ドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)
ー4ーフェニルー6ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリア
ジンー3 (2H)ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー
4ー(チオフエンー3ーイル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3
(2H)ーオン、2ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4ー(2
ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)ーオン、
2ー(2ーシアノフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4ー(3ーピリジル)ー4,
5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)ーオン、4ー(2ーシアノフ
ェニル)ー2ーフェニルー6ー(2ーピリジル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4
ートリアジンー3 (2H)ーオン、2ーフェニルー6ー(2ーピリジル)ー4ー(チ
オフエンー3ーイル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)
ーオン、2ー(2ーブロモフェニル)ー6ー(2ーピリジル)ー4ー(チオフエン
ー3ーイル)ー4, 5ージヒドロー1, 2, 4ートリアジンー3 (2H)ーオン、
4ー(2, 4ージメトキシフェニル)ー2ーフェニルー6ー(2ーピリジル)ー4,

5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4-(チオフェン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-シアノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2-ブロモフェニル)-2, 6-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-ブロモフェニル)-6-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2-ブロモフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、4-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-2-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-6-(2-ピリジル)-4-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-フェニル-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-ピフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-3 (2H) -オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-ホルミルフェニル)-

6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(3-トルイル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(4-チオメトキシフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-ブロモフェニル)-4-(2-クロロピリジン-5-イル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-ニトロフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、2-(2-シアノフェニル)-4-(3-アミノフェニル)-6-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オン、および、2-(2-クロロフェニル)-4-フェニル-6-(2-ピリミジル)-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-3(2H)-オンから選ばれるいずれか1つの化合物である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40. 請求項1記載の式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分として含有してなる医薬組成物。

41. α -アミノ-3-ヒドロキシー-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(以下、「AMPA」という。)受容体および/またはカイニン酸受容体の阻害剤である請求項40記載の医薬組成物。

42. AMPA受容体阻害剤である請求項40記載の医薬組成物。

43. カイニン酸受容体阻害剤である請求項40記載の医薬組成物。

44. AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項40記載の医薬組成物。

45. カイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項40記載の医薬組成物。

46. 急性神経変性疾患の治療剤または予防剤である請求項40記載の医薬組成物。

47. 脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害または低

血糖による神経障害の治療剤または予防剤である請求項 40 記載の医薬組成物。

48. 慢性神経変性疾患の治療剤または予防剤である請求項 40 記載の医薬組成物。

49. アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤である請求項 40 記載の医薬組成物。

50. てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害または食中毒の治療剤または予防剤である請求項 40 記載の医薬組成物。

51. 感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状の治療剤または予防剤である請求項 40 記載の医薬組成物。

52. 感染性脳脊髄炎が HIV 性脳脊髄炎である請求項 51 記載の医薬組成物。

53. 脱髄性疾患の治療剤または予防剤である請求項 40 記載の医薬組成物。

54. 脱髄性疾患が脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami 病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV 性ミエロパシー、HTLV 性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患である請求項 53 記載の医薬組成物。

55. 二次性脱髄性疾患が CNS エリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎である請求項 54 記載の医薬組成物。

56. 請求項 1 記載の式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、AMPA 受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患を治療または予防する方法。

57. 疾患が、急性神経変性疾患、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、慢性神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、

てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎（HIV性脳脊髄炎を含む）、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆、神経症状、脱髄性疾患（脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患（CNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎を含む）を含む）である請求項56に記載した方法。

58. 請求項1記載の式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、AMPA受容体またはカイニン酸受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

59. 疾患が、急性神経変性疾患、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害、慢性神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、感染性脳脊髄炎（HIV性脳脊髄炎を含む）、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆、神経症状、脱髄性疾患（脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患（CNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎を含む）を含む）である請求項58に記載した用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D237/04, 401/04, 237/14, 401/06, 409/04, 491/052, 491/048, 401/14, 405/14, 403/14, 409/14, 417/04, 253/06, A61K31/501, 31/50, 31/5025, 31/506, 31/53, 31/5377, A61P43/00, 25/00, 9/10, 25/28, 25/16, 25/14, 21/04, 25/08, 25/02, 25/06, 25/18, 25/22, 25/30, 1/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D237/04, 401/04, 237/14, 401/06, 409/04, 491/052, 491/048, 401/14, 405/14, 403/14, 409/14, 417/04, 253/06, A61K31/501, 31/50, 31/5025, 31/506, 31/53, 31/5377

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5426106 A (Merck Sharp & Dohme Limited), 20 June, 1995 (20.06.95), the whole document & GB 2265372 A	1-55, 58, 59
X	WO 00/50408 A (Kowa Company, Ltd.), 31 August, 2000 (31.08.00), Claims & JP 2000247959 A	1-9, 13, 18-20, 40
X	JP 2000-119257 A (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 25 April, 2000 (25.04.00), Claims & WO 00/09488 A	1-13, 18-20, 40
X	WO 99/44995 A (Kowa Company, Ltd.), 10 September, 1999 (10.09.99), Claims; working example 70 et al. & EP 1061077 A	1-9, 12, 13, 18-20, 40-50

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 October, 2001 (05.10.01)

Date of mailing of the international search report
23 October, 2001 (23.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08058

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-225540 A (Rohm and Haas Company), 03 September, 1996 (03.09.96), Claims; working example 67 et al. & EP 711759 A	1-9, 11-13, 18-20, 40
X	JP 5-221992 A (Dr. Karl Thomae GmbH), 31 August, 1993 (31.08.93), Claims; chemical compound (18), et al. & EP 537696 A	1-9, 13, 18-20, 40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08058

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 56,57

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions of claims 56 and 57 fall under the category of "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.

2. ☒ Claims Nos.: 1-21

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The inventions of claims 1 and 19 include extremely many compounds with various compounds excluded, so that the structural features of the compounds of the inventions are unclear.

Namely, the inventions of claims 1 and 19 are unclear. Further, the same applies to the inventions of claims 2-18, 20 and 21 referring to claim 1 or 19.

Thus, claims 1-21 fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search could not be carried out.

In this international search report, prior art search has been carried out on the basis of the compounds disclosed specifically in the description.

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D237/04, 401/04, 237/14, 401/06, 409/04, 491/05, 2, 491/048, 401/14, 405/14, 403/14, 409/14, 417/04, 253/06, A 61K31/501, 31/50, 31/5025, 31/506, 31/53, 31/5377,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D237/04, 401/04, 237/14, 401/06, 409/04, 491/05, 2, 491/048, 401/14, 405/14, 403/14, 409/14, 417/04, 253/06, A 61K31/501, 31/50, 31/5025, 31/506, 31/53, 31/5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5426106 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 20. 6月. 1995 (20. 06. 95) 文献全体 & GB 2265372 A	1-55, 58, 59
X	WO 00/50408 A (興和株式会社) 31. 8月. 2000 (31. 08. 00) 請求の範囲 & JP 2000247959 A	1-9, 13, 18-20, 40
X	JP 2000-119257 A (日本農薬株式会社) 25. 4月. 2000 (25. 04. 00) 特許請求の範囲 & WO 00/09488 A	1-13, 18-20, 40

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 10. 01

国際調査報告の発送日

23.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/44995 A (興和株式会社) 10. 9月. 1999 (10. 09. 99) 請求の範囲、実施例70他 & EP 1 061077 A	1-9, 12, 13, 18-20, 40-50
X	JP 8-225540 A (ローム アンド ハース カンパニー) 3. 9月. 1996 (03. 09. 96) 特許請求の範囲、実施例67他 & EP 711759 A	1-9, 11-13, 18-20, 40
X	JP 5-221992 A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 31. 8月. 1993 (31. 08. 93) 特許請求の範囲、化合物 (18) 他 & EP 537696 A	1-9, 13, 18-20, 40

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 56, 57 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

PCT 規則 39.1(iv) に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☒ 請求の範囲 1-21 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. の続き

A61P43/00, 25/00, 9/10, 25/28, 25/16, 25/14, 21/04, 25/08, 25/02, 25/06, 25/18, 25/22, 25/30, 1/08

第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1 及び 19 に係る発明は、極めて多数の化合物を包含し、かつ、多岐にわたる化合物が除かれているものであることから、これらの発明の化合物の化学構造上の特徴点が明確ではない。

してみれば、請求の範囲 1 及び 19 に係る発明は、明確であるとはいえない。また、請求項 1 又は 19 を引用する請求項 2-18 及び請求項 20, 21 に係る発明についても同様である。

したがって、請求の範囲 1-21 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。